



Technische Universität München
Fakultät für Medizin

**Die ablativ Radioiodtherapie des differenzierten
Schilddrüsenkarzinoms im Klinikum rechts der Isar von 1999 bis 2009**

Alexander Awad Mahdi Hammouda

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfende der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Klemens Scheidhauer
2. apl. Prof. Dr. Alexander Novotny

Die Dissertation wurde am 06.02.2020 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 17.06.2020 angenommen.

Aus der Nuklearmedizinischen Klinik im
Klinikum Rechts der Isar
Direktor: Prof. Dr. Wolfgang Weber

**Die ablativ Radioiodtherapie
des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms
im Klinikum Rechts der Isar
von 1999 bis 2009**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Humanmedizin

der
Medizinischen Fakultät
der Technischen Universität München

Vorgelegt im Jahr 2020
von
Alexander Hammouda

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung.....	5
II. Systematik der malignen Schilddrüsentumoren.....	6
1. Differenzierte Schilddrüsenkarzinome (DTC).....	6
1.1 Papilläres Schilddrüsenkarzinom (PTC).....	7
1.2 Follikuläres Schilddrüsenkarzinom (FTC).....	7
2. Prognosefaktoren.....	7
3. Klassifikationssysteme.....	8
4. Klinik und präoperative Diagnostik.....	10
4.1 Sonografie.....	10
4.2 Diagnostische Schilddrüsenszintigrafie.....	11
4.3 Feinnadelpunktion.....	11
III. Standardtherapie des DTC.....	12
1. Chirurgie.....	12
2. Ablative Radioiodtherapie.....	13
2.1 Einführung.....	13
2.2 Voraussetzungen.....	13
2.3 Prätherapeutischer Radioiodtest.....	14
2.4 Durchführung der RIT.....	16
3. Nachsorge.....	17
3.1 Schilddrüsenhormonbehandlung.....	18
3.2 Tumormarker.....	18
3.3 I-131-Ganzkörperszintigrafie.....	19
3.4 PET-CT.....	20
IV. Patienten und Methoden.....	21
1. Auswahlkriterien.....	21
2. Datenerfassung.....	21
3. Inhalt der Datentabelle.....	22
4. Therapie in der Nuklearmedizinischen Klinik Rechts der Isar.....	24
5. Statistische Auswertung.....	25
V. Ergebnisse.....	26
1. Allgemeine Patientendaten.....	26

2. Staging nach TNM und Risikoklassifikation.....	28
3. Therapie.....	30
3.1 Radioiodtest.....	30
3.2 Radioiodtherapie.....	30
3.2.1 Schilddrüsenuptake und Wahl der Therapieaktivität.....	31
3.2.2 Therapieaktivität und Krankheitsrisiko.....	31
4. Posttherapeutische Tumornachsorge.....	32
4.1 Allgemeine Daten zur I-131-Ganzkörperszintigrafie.....	32
4.2 Unauffällige posttherapeutische I-131 Ganzkörperdiagnostik.....	32
4.3 Auffällige posttherapeutische I-131-Ganzkörperdiagnostik.....	33
4.3.1 Initialer Radioioduptake, therapeutische I-131-Aktivität und Rating.....	33
4.3.2 Risikoprofil der Patienten mit auffälligem Befund.....	35
4.4 hTg-Bestimmung im Rahmen der GK-Szintigrafie nach RIT.....	35
4.4.1 GK-Szintigrafie bei Patienten mit negativem hTg – Spiegel	36
4.4.2 GK-Szintigrafie bei Patienten mit hTg – Spiegel im Graubereich.....	36
4.4.3 GK-Szintigrafie bei Patienten mit positivem hTg – Spiegel.....	37
4.4.4 hTg-Anstieg im Verlauf nach unauffälliger GK-Szintigrafie.....	38
4.5 Nachsorge bei Patienten mit Lokalrezidiv/Metastasierung.....	39
4.5.1 Patienten ohne Zweittherapie.....	39
4.5.2 Patienten mit Zweittherapie.....	39
4.5.2.1 Karzinomtypen und initiales Staging.....	40
4.5.2.2 Radioiod-Aktivität bei Initialtherapie.....	40
4.5.2.3 Besonderheiten.....	41
5. Rezidivfreies Langzeitüberleben.....	43
5.1 Risikobezogener Outcome in der Langzeitanalyse.....	43
5.2 Altersabhängiger Outcome in der Langzeitanalyse.....	45
VI. Diskussion.....	49
VII. Zusammenfassung.....	59
VIII. Anhang.....	60
1. Literaturverzeichnis.....	60
2. Tabellenverzeichnis.....	70
3. Abbildungsverzeichnis.....	71

Abkürzungsverzeichnis

a	Jahr
A	Aktivität
ATA	American Thyroid Association
ATC	Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom (Anaplastic Thyroid Cancer)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Medizinischen Wissenschaftlichen Fachgesellschaften
cm	Zentimeter
CT	Computertomografie
d	Tag
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DTC	Differenziertes Schilddrüsenkarzinom (Differentiated Thyroid Cancer)
EKG	Elektrokardiogramm
ETA	European Thyroid Association
F-18	Fluor-18
FDG	Fluordesoxyglucose
FTC	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom (Follicular Thyroid Cancer)
GBq	Gigabecquerel
GK-Szintigrafie	Ganzkörperszintigrafie
Gy	Gray
hTg	humanes Thyreoglobulin
HWZ	Halbwertszeit
I-123	radioaktives Isotop von Iod
I-131	radioaktives Isotop von Iod
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
L-Thyroxin	Levothyroxin
MBq	Megabecquerel
MIVAT	Minimally invasive video assisted thyroidectomy
ml	Milliliter
MRI	Klinikum München Rechts der Isar
MRT	Magnetresonanztomografie

mSv	Millisievert
N/n	Anzahl
n/v	Nicht vorhanden
Nal	Natriumiodid
ng	Nanogramm
p	P-Wert
PET	Positronenemissionstomografie
PTC	Papilläres Schilddrüsenkarzinom (Papillary Thyroid Cancer)
rhTSH/rTSH	rekombinantes humanes TSH
RIT	Radioiodtherapie
RIU	Radioioduptake
SD	Schilddrüse
SPECT	Single-Photon Emission Computed Tomography
T3	Triiodthyronin
T4	Thyroxin
TAK	anti-Thyreoglobulin-Antikörper
Tc-99m	Technetium
TNM	T=Tumor, N=Lymphknoten, M=Metastasen
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
TTE	Totale Thyroidektomie
U	Unit; Maß für die Aktivität eines Enzyms
UICC	Union for International Cancer Control
WHO	World Health Organization
µg	Mikrogramm

I. Einleitung

Differenzierte Schilddrüsenkarzinome repräsentieren die häufigste endokrine Neoplasie und machen insgesamt etwa ein Prozent aller Malignomerkrankungen in Deutschland aus [31, 63]. Ihre Inzidenz beläuft sich auf 2,7-4,1/100000 pro Jahr [27], wobei innerhalb der letzten Dekaden ein deutlicher Anstieg der Erkrankungsraten zu verzeichnen war. Diese Entwicklung ist primär eine Folge technisch verbesserter und häufiger durchgeführter Diagnostik. Ferner scheinen ungünstige Umwelteinflüsse eine prädisponierende Rolle zu spielen [15, 65, 93, 94]. Die Prognose des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ist trotz steigender Fallzahlen günstig. Dies spiegelt sich in einer niedrigen Sterberate von 0,5 je 100000 Erkrankte [27] und in hohen relativen 5-Jahres-Überlebensraten von etwa 90 Prozent wider [64]. Niedrigere Überlebensraten sind assoziiert mit den prognostisch ungünstigeren Subgruppen älterer Patienten (>45 Jahre) sowie initial fernmetastasierter Tumoren.

Postoperativ bildet die ablative Radioiodtherapie mit Iod-131 die wichtigste Säule der Therapie des differenzierten, iodaviden Schilddrüsenkarzinoms und bewirkt eine signifikante Senkung des Rezidivrisikos sowie der tumorbezogenen Sterblichkeit [54, 63, 64, 87, 90]. Zudem ist Ihre Anwendung von Vorteil für die Nachsorge, da sie zu einer verbesserten Thyreoglobulin-Spezifität sowie einer höheren Sensitivität der Ganzkörperszintigrafie beiträgt [4, 63]. In der Praxis stellt die Wahl der therapeutischen Iod-131-Aktivität ein zentrales Diskussionsthema dar. Dies wird anhand diskrepanter Empfehlungen der nationalen und internationalen Fachgesellschaften ersichtlich, welche in einer inkonsistenten klinischen Datenlage und einem Mangel an zuverlässigen Langzeitanalysen begründet sind.

Ziel dieser Arbeit war die Erhebung retrospektiver Patientendaten aus der Nuklearmedizinischen Klinik am Klinikum Rechts der Isar, um den Benefit hoher therapeutischer Aktivitäten in Bezug auf die primären Endpunkte, posttherapeutische Ablationsrate sowie rezidivfreies Langzeitüberleben, zu ermitteln. Hierfür wurden zwei Patientenkollektive nach Radioiodtherapie mit I-131-Aktivitäten $\geq 4,0$ GBq beziehungsweise $< 4,0$ GBq miteinander verglichen. In die Auswertung flossen individuelle Risikofaktoren wie Tumorstadium (High risk vs. Low risk) und Patientenalter (< 45 Jahre vs. ≥ 45 Jahre) ein.

II. Systematik der malignen Schilddrüsentumoren

Die systematische Einteilung kann nach verschiedenen Kriterien erfolgen. Die Grundlage bildet das Klassifikationssystem der WHO (Tab.1), welches die Schilddrüsentumoren unter histologischen Gesichtspunkten betrachtet.

Gutartige Tumoren der Schilddrüse
Follikuläres Adenom
Andere
Schilddrüsenkarzinome
Hochdifferenzierte Karzinome
Papilläres Karzinom
• Klassische Form
• Varianten:
Papilläres Mikrokarzinom
(Makro)follikulär
onkozytär (oxyphil)
hellzellig
Diffus sklerosierend
großzellig/zylinderzellig
Follikuläres Karzinom
◦ Subtypen:
Minimal invasiv (gekapselt)
grob invasiv
onkozytär (oxyphil)
Undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom
Karzinome mit C-Zell-Differenzierung: Medulläres Karzinom
◦ mit oder ohne C-Zell-Hyperplasie
◦ mit oder ohne desmoplastische Stromareaktion
Gemischt Follikelzell/C-Zelldifferenzierung
◦ medullär-follikuläres Karzinom
◦ medullär-papilläres Karzinom
Seltene Karzinome mit anderen Differenzierungen
Andere Schilddrüsentumore, sekundäre Metastasen

Tabelle 1: Klassifikation der Schilddrüsentumoren nach WHO von 2004 [19]

1. Differenzierte Schilddrüsenkarzinome (DTC)

Differenzierte Schilddrüsenkarzinome haben ihren Ursprung im thyreoidalen Follikelepithel und machen etwa 80-85% aller Malignome der Schilddrüse aus [31, 45]. Etwa zwei Drittel der Betroffenen sind Frauen, wobei der Erkrankungsgipfel zwischen dem 25. und 55.

Lebensjahr liegt [94]. Die Erkrankung tritt jedoch auch bei Kindern und Jugendlichen sowie bei Menschen im hohen Lebensalter auf [33, 60]. Histologisch erfolgt eine Unterteilung in papilläre und follikuläre Karzinome.

1.1 Papilläres Schilddrüsenkarzinom (PTC)

Der mikroskopische Nachweis papillär angeordneter Thyreozyten gilt als wichtigstes Kriterium für das Vorliegen eines papillären Schilddrüsenkarzinoms. Es zeichnet sich durch ein langsames Wachstum mit follikulärer Zelldifferenzierung aus [34] und befällt im klinischen Verlauf bevorzugt regionale Lymphknoten [12]. Abhängig vom Subtyp treten zervikale Metastasen in 30 - 90 % der Fälle auf [3]. Eine hämatogene Filialisierung ist hingegen äußerst selten, wobei es vorwiegend zu einer pulmonalen Metastasierung kommt. Ein weiteres Merkmal des PTC liegt in der Tendenz, multifokale Tumoren auszubilden [2].

1.2 Follikuläres Schilddrüsenkarzinom (FTC)

Als follikuläre Karzinome (FTC) bezeichnet man maligne Schilddrüsentumoren, welche eine Differenzierung des Follikelepithels bei fehlenden morphologischen Merkmalen eines papillären Karzinoms aufweisen [34]. Charakteristisch für diesen Subtyp ist das solitäre und unilaterale Wachstum, wobei ein nodaler Befall in weniger als 10% der Fälle und nur bei sehr großen Tumoren vorkommt [46, 56]. Klinisch ist das FTC, verglichen mit dem PTC, ein aggressiverer Tumor, dessen Prognose in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad schlechter ist [12]. Aufgrund seiner Eigenschaft der frühzeitigen hämatogenen Metastasierung wird das FTC häufig erst im Stadium des systemischen Organbefalls diagnostiziert [88]. Vorwiegend kommt es zu einer pulmonalen und ossären Metastasierung [31, 49].

2. Prognosefaktoren

Mit 20-Jahres-Überlebensraten von >90% (PTC) bzw. >70% (FTC) weisen differenzierte Schilddrüsenkarzinome im Allgemeinen ein gutes Langzeit-Outcome auf [88]. Die individuelle Prognose der Erkrankung ist jedoch von patienten-, tumor- und therapiebezogene Aspekten abhängig.

Als wesentlicher **patientenbezogener** Faktor gilt das Alter bei Diagnosestellung der Erkrankung. Demnach kann bei einem unter 45-jährigen Patienten die Prognose deutlich besser sein als bei einem über 45-Jährigen im selben Krankheitsstadium. Studien haben gezeigt, dass die Rezidivrate sowie die karzinomspezifische Mortalität ab Beginn der fünften Lebensdekade linear ansteigen. Zudem treten mit zunehmendem Alter bevorzugt Karzinome mit schlechter Differenzierung und lokaler Infiltration sowie Fernmetastasen auf [33].

Ferner ist das Geschlecht ein Risikofaktor für das Auftreten von Schilddrüsenkarzinomen, da Frauen laut Statistik etwa dreimal häufiger erkranken als Männer [68]. Eine Strahlenexposition im Kindesalter gilt als gut dokumentiertes exogenes Kriterium [93].

Der histologische Subtyp und Differenzierungsgrad des Schilddrüsenkarzinoms gelten als primäre **tumorbezogene** Risikofaktoren. Auch expansive sowie multifokale Malignome können einen signifikanten Anstieg der Rezidivrate und der tumorspezifischen Mortalität bewirken [36]. Lokale Kapseldurchbrüche mit umliegender Gewebsinfiltration sowie hämatogene Metastasen beeinflussen ebenfalls die Prognose der Erkrankung [72].

Der Effekt einer lymphogenen Metastasierung konnte in Studien bislang nicht eindeutig geklärt werden, allerdings wird auch für diesen Faktor eine erhöhte Rezidivneigung angenommen [36].

Als **therapiebezogene** Aspekte sind die Radikalität des operativen Eingriffes [6, 90] sowie die Durchführung einer ablativen Radioiodtherapie für die Prognose des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms entscheidend [64, 80].

3. Klassifikationssysteme

Zur klinischen Einteilung des Schilddrüsenkarzinoms dienen, neben der bereits beschriebenen WHO - Klassifikation, insbesondere die TNM- (vgl. Tab. 2) sowie die UICC-Stadieneinteilung (vgl. Tab. 3)

Papilläre, follikuläre, medulläre Karzinome	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor ≤ 2cm, begrenzt auf die Schilddrüse
T2	Tumor > 2 cm und ≤ 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse
T3	Tumor > 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse, oder Tumor mit minimaler extrathyreoidaler Ausbreitung (d.h. Ausbreitung in den Musculus sternothyreoideus oder perithyreoidales Weichgewebe)
T4a	Tumor mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüsenkapsel und Invasion einer oder mehrerer der folgenden Strukturen: subkutanes Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus, Nervus recurrens
T4b	Tumor infiltriert prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße oder umschließt die Aorta carotis
Anaplastisches/undifferenziertes Karzinom	
T4a	Tumor jeder Größe, auf die Schilddrüse beschränkt (intrathyreoidale undifferenzierte Karzinome: chirurgisch als resektabel beurteilt)
T4b	Tumor jeder Größe mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüsenkapsel (extrathyreoidale undifferenzierte Karzinome: chirurgisch als inoperabel beurteilt)
Alle Typen	
Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen
Mx	Vorliegen von Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 2: TNM-Klassifikation, 6.Auflage, 2002 ¹ [85]

Die UICC Stadieneinteilung bezieht neben dem TNM-Stadium auch das Alter des Patienten sowie den histologischen Subtyp ein. Es erfolgt eine Einteilung in die Stadien I bis IV, wobei sich der Großteil der Betroffenen bei Diagnosestellung in den prognostisch günstigen Stadien I und II befindet [25]. Ausschlaggebend für die Einordnung in die ungünstigeren Stadien III und IV ist der Nachweis sehr großer Tumoren (>4cm) beziehungsweise von Lymphknoten- oder Fernmetastasen [25]. Auch der oben beschriebene Faktor Alter kommt zum Tragen. Patienten unter 45 Jahren werden, unabhängig vom Status der Erkrankung, ausschließlich in die Stadien I und II eingeteilt, wohingegen bei älteren Patienten eine genauere Differenzierung erforderlich ist [16, 17]. Eine Ausnahme stellt das anaplastische Karzinom dar, welches aufgrund seiner schlechten Prognose immer ein Stadium IV Tumor ist.

¹ Die 6. Auflage von 2002 war die gültige TNM-Klassifikation zum Zeitpunkt der Datenerfassung.

Papillär oder follikulär – 45 Jahre und älter, sowie medulläre Karzinome	
Stadium I	T1a, T1b, N0, M0
Stadium II	T2 N0 M0
Stadium III	T3, N0, M0, oder T1, T2, T3, N1a, M0
Stadium IVA	T1, T2, T3, N1b, M0, oder T4a, N0, N1, M0
Stadium IVB	T4b, jedes N, M0, oder
Stadium IVC	jedes T, jedes N, M1
Papillär oder follikulär – unter 45 Jahre	
Stadium I	jedes T jedes N M0
Stadium II	jedes T jedes N M1
Stadium III	-
Stadium IV	-
Anaplastische SD Karzinome	
Stadium IV	alle Fälle

Tabelle 3: UICC-Stadieneinteilung nach TNM 6 [92]

4. Klinik und präoperative Diagnostik

Differenzierte Schilddrüsenkarzinome haben für gewöhnlich einen indolenten Charakter und werden in etwa 50% der Fälle als reine Zufallsbefunde im Rahmen von Routineuntersuchungen oder chirurgischen Eingriffen aufgrund benigner Schilddrüsenerkrankungen diagnostiziert [64]. In fortgeschrittenen Stadien können mechanische Symptome, vergrößerte Halslymphknoten sowie eine obere Einflusstauung auftreten [55]. Zur weiteren Abklärung klinisch suspekter Knoten stehen verschiedene diagnostische Mittel zur Verfügung.

4.1 Sonografie

Die Sonografie kann wichtige Hinweise auf die Dignität von Schilddrüsenknoten geben. Charakteristische morphologische Eigenschaften von Schilddrüsenkarzinomen können Echoarmut, eine unscharfe Randbegrenzung, vermehrte Binnenvaskularisierung sowie Kalkeinlagerungen sein [7, 43]. Nach Thyreoidektomie und Radioiodtherapie kommt die Sonografie auch in der Tumornachsorge zur Anwendung.

4.2 Diagnostische Schilddrüsenszintigrafie

In der Szintigrafie können der Funktionszustand der Schilddrüse sowie das Stoffwechselverhalten eines Schilddrüsenknotens durch bildliche Darstellung der lokalen und globalen Iodaufnahme mithilfe des Radionuklids Tc-99m bewertet werden [45]. Malignome stellen sich in aller Regel als hypofunktionelle Knoten dar [75].

4.3 Feinnadelpunktion

Die Feinnadelpunktion ist eine gering invasive und risikoarme Methode zur präoperativen Abklärung von Schilddrüsenknoten [17]. Sie besitzt eine hohe Spezifität in der Diagnose von Malignomen und sollte bei sonografisch auffälligen Herdbefunden zur Therapiestratifizierung herangezogen werden.

III. Standardtherapie des DTC

Die Standardtherapie des differenzieren Schilddrüsenkarzinoms umfasst ein interdisziplinäres Zusammenspiel aus chirurgischer und nuklearmedizinischer Intervention, welches erwiesenermaßen zu einem besseren Überleben und einer sehr geringen Morbidität führt [37, 83]. In seltenen Fällen kann eine Strahlen- und Chemotherapie erforderlich werden.

1. Chirurgie

Die Indikation zur Schilddrüsenoperation besteht bei nachgewiesenen Karzinomen sowie bei Knoten, die punktionszytologisch nicht eindeutig abgeklärt werden können. Bei Patienten mit eindeutigem Karzinomnachweis sollte grundsätzlich eine totale oder near-totale Thyreoidektomie mit diagnostischer Lymphadenektomie durchgeführt werden. Besteht intraoperativ der Verdacht auf weitere Lymphknotenmetastasen, wird zusätzlich eine zentrale bzw. laterale Lymphknotendissektion vorgenommen [36]. Dieser Eingriff erfolgt einzeitig.

Bei suspekten Knoten, die solitär oder im Rahmen einer Struma multinodosa auftreten und präoperativ nicht abgeklärt werden können, sollte zum Ausschluss von Metastasen eine Hemithyreoidektomie der betroffenen Seite mit zentraler Lymphadenektomie erfolgen. Die intraoperative Schnellschnittuntersuchung bestimmt dann das weitere Procedere. Gegebenenfalls muss die Indikation für eine near-totale oder totale Thyreoidektomie gestellt werden [20]. Prinzipiell erfolgt bei Patienten mit intraoperativer Tumordiagnose eine zweizeitige Thyreoidektomie [13].

Insbesondere bei Low risk Patienten gewinnen in den letzten Jahren neue, minimal invasive Operationstechniken (z.B. MIVAT) zunehmend an Bedeutung [20, 41, 59].

Postoperativ wird ein Tumorstaging nach TNM-Klassifikation durchgeführt und der Tumormarker (hTg) bestimmt. Eine Hormonsubstitution erfolgt in der Regel erst im Anschluss an die ablative Radioiodtherapie.

2. Ablative Radioiodtherapie

2.1 Einführung

Die Radioiodtherapie (RIT) wird postoperativ in den meisten Tumorstadien durchgeführt. Hierfür wird dem Patienten das Nuklid Iod-131 in Form von Natrium-Iodid als orale Kapsel und in Einzelfällen auch intravenös verabreicht. Die Zielsetzung der RIT ist die Ablation von eventuell verbliebenem Schilddrüsen- oder Karzinomgewebe, um somit optimale Voraussetzungen für die Nachsorge zu schaffen. Je nach Karzinomstadium wird die Therapie in kurativer oder palliativer Intention durchgeführt [23].

Weitere Indikationen für eine ablative RIT sind Lokalrezidive, Lymphknoten- und Fernmetastasen sowie inoperable oder nicht vollständig resektable Tumore, sofern diese eine Radioiod-Speicherung vorweisen [42]. Zunächst sollte auch die eventuelle Indikation einer chirurgischen Revision geprüft werden, da eine kleinere Tumormasse in der RIT effektiver abladiert werden kann [88].

Bei nachweisbarem oder ansteigendem Thyreoglobulin-Spiegel (z.B. > 10 ng/ml unter TSH-Stimulation) ohne morphologische und funktionelle Korrelation ist ebenfalls die Indikation für eine RIT gegeben [48].

Absolute Kontraindikationen sind hingegen Schwangerschaft und Stillperiode [16].

2.2 Voraussetzungen

Die Radioiodaufnahme in die Thyreozyten wird durch das basale TSH stimuliert. Daher sollte der Serumspiegel für die ablative RIT > 30 mU/l betragen [30, 80]. Man unterscheidet zwei Arten der TSH-Stimulation:

Endogene Stimulation

Postoperativ stellt die kontinuierlich abnehmende Konzentration der Schilddrüsenhormone im Blut den entscheidenden Stimulus für die TSH-Sekretion im Hypothalamus dar [78]. Unter Hormonkarenz wird der maximale TSH-Spiegel etwa 3-6 Wochen nach Thyreoidektomie erreicht [30, 81]. Dieses Zeitintervall bildet den optimalen Zeitpunkt für die Durchführung der RIT.

Bei Folgebehandlungen sollte die Levothyroxin-Substitution 4-5 Wochen vor Therapie abgesetzt werden. Zur Verkürzung dieser Zeitspanne kann bis zwei Wochen vor der RIT eine überbrückende Substitution mit dem kürzer wirksamen Triiodthyronin erfolgen [21].

Exogene Stimulation

Die ablative RIT mit exogener TSH-Stimulation wird 2-3 Wochen nach dem chirurgischen Eingriff durchgeführt. Prätherapeutisch erfolgt bei dieser Methode eine zweizeitige intramuskuläre Injektion von rekombinantem humanem TSH (rhTSH, Thyrogen®). Als vorteilhaft gelten der Verzicht auf einen Schilddrüsenhormonentzug sowie die niedrigere I-131-Serumaktivität verglichen mit der Ablation unter endogener Stimulation.

Allgemein weisen beide Methoden der Stimulation ähnlich hohe Erfolgsraten auf [51, 71]. Auch in der Behandlung von High risk Patienten mit metastasierten Karzinomen sehen einige Experten vorteilhafte Effekte der rTSH-unterstützten Radioiodtherapie auf den Therapieerfolg [61, 95]. Andere befürworten für diese Patientengruppe hingegen eine Therapie unter endogener Stimulation [70, 80].

2.3 Prätherapeutischer Radioiodtest

Vor der ablativen RIT wird ein sogenannter Radioiodtest durchgeführt, um den individuellen Radioioduptake bzw. die Radioiodkinetik zu bestimmen. Unter dem Radioioduptake versteht man denjenigen Anteil des applizierten Radioiods, der nach Applikation maximal in der Schilddrüse vorhanden ist (nicht zerfallskorrigiert). Die Radioiodkinetik beschreibt den patientenindividuellen zeitlichen Verlauf des Radioioduptakes und der Radioiodelimination aus den Schilddrüsenzellen. [22]. Aus dem Radioioduptake bzw. der Kinetik kann die Aktivität berechnet werden, welche dem Patienten bei der RIT appliziert werden muss. Dieses patientenbezogene Verfahren dient der Optimierung der individuellen Therapieaktivität [42] und es wird getestet, ob bei dem jeweiligen Patienten eine effiziente RIT möglich ist [8, 28, 79].

Durchführung

Zum Radioiodtest bzw. zur Dosimetrie wird Iod-131 NaI mit einer Referenzaktivität von 1 – 10 MBq oral in Kapselform verabreicht [23]. Anschließend werden mithilfe einer Sonde Aktivitätsmessungen über der Schilddrüse durchgeführt, welche im Rahmen des sog. Kurztests 4 – 6 Stunden sowie 24 Stunden nach Applikation erfolgen. Der maximalen I-131-Uptake (RIU_{max}) in der Schilddrüse wird meist 24 Stunden nach Applikation erreicht und kann unter Zuhilfenahme der folgenden Formel, siehe Abb. 1, berechnet werden [22].

$$RIU_{max} [Prozent] = \frac{\text{Aktivität über der Schilddrüse nach 24 h}}{\text{Applizierte Aktivität}} \times 100$$

Abbildung 1: Formel zur Berechnung des RIU_{max}

Über den RIU_{max} lässt sich wiederum mithilfe der Marinelli-Formel die für die RIT benötigte Aktivität bestimmen, siehe Abb. 2 [22, 52]. Bei 24-h-Uptakes > 20% bzw. großen Restvolumina über 5-10 ml sollte jedoch unter Berücksichtigung der lokalen Verhältnisse sowie des Gesundheitszustandes des Patienten eine chirurgische Revision in Betracht gezogen werden [23].

$$A [MBq] = \frac{F * M [g] * D [Gy]}{RIU_{max} [Prozent] * HWZ_{eff} [d]}$$

Abbildung 2: Marinelli-Formel zur Bestimmung der therapeutischen Aktivität

mit

F: Umrechnungsfaktor; für ein Schilddrüsenvolumen von beispielsweise 20 ml ist $F = 24,7 \text{ MBq} \cdot \text{d} \cdot \% \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{Gy}^{-1}$

M: Masse des Zielvolumens (Bestimmung mittels bildgebender Verfahren)

D: Energiedosis, die im Zielvolumen zu erzielen ist (Gray = J/kg), beim SD-Karzinom werden 300 Gy angestrebt.

In Bezug auf den Radioiodtest versteht man unter der effektiven Halbwertszeit (HWZ_{eff}) das Zeitintervall, in welchem die Hälfte des Radioiods durch physikalischen Zerfall und biologische Verstoffwechselung aus der Schilddrüse eliminiert wird. HWZ_{eff} kann mithilfe der Formel in Abb. 3 berechnet werden.

$$HWZ_{eff} = \frac{HWZ_{biol} * HWZ_{phys}}{HWZ_{biol} + HWZ_{phys}}$$

Abbildung 3: Berechnung der effektiven Halbwertszeit

mit

HWZ_{biol} : individuelle Zeitspanne, in welcher I-131 im Körper durch biologische Vorgänge auf die Hälfte seiner Ausgangsmenge abfällt.

HWZ_{phys} : 8,02 d für I-131 [69]

Trotz seiner diagnostischen Wertigkeit kann der Radioiodtest zahlreichen Fehlerquellen unterliegen. Beispielsweise führen iodhaltige Medikamente und reichhaltige Nahrung häufig zu einer Resorptionsminderung in den Thyreozyten. Zudem können Fehler bei der Zielvolumenmessung oder der Justierung der Messapparatur auftreten [22].

Aufgrund von Stunneffekten (Inhibition der thyroidalen Iodaufnahme durch vorangegangene diagnostische Applikation von I-131) können Uptake und effektive Halbwertszeit in der RIT von den prätherapeutisch ermittelten Werten abweichen [67]. Es bleibt abzuwägen, ob und in welcher Form dies in die Berechnung der zu applizierenden Therapieaktivität einfließen sollte [40]. Die errechnete Therapieaktivität ist somit als Näherungswert zu sehen [22].

2.4 Durchführung der RIT

Die Radioiodtherapie erfolgt in Deutschland aufgrund entsprechender Strahlenschutzvorschriften ausschließlich unter stationären Bedingungen [38]. Für eine leitliniengerechte Therapie werden Standardaktivitäten zwischen 1,1 und 3,7 GBq I-131 verwendet [23, 24, 32]. High risk Patienten können mit Aktivitäten bis 7,4 GBq behandelt werden [63].

Nach Applikation von I-131 wird mindestens einmal pro Tag die therapeutische Aktivität über der Schilddrüse gemessen. Vor Entlassung, beziehungsweise 72 Stunden nach Applikation, erfolgt zum endgültigen Tumorstaging eine abschließende I-131-Ganzkörperszintigraphie. Bei größeren Schilddrüsenresten kann die Beurteilbarkeit jedoch eingeschränkt sein, wenn der thyreoidale Uptake die Szintigrafie dominiert und eventuell vorhandene zervikale, mediastinale oder thorakale Herde überlagert. [23].

Der Erfolg einer ablativen Radioiodtherapie wird insbesondere drei bis sechs Monate später in der I-131 Ganzkörperszintigrafie unter TSH-Stimulation ermittelt. Er wird definiert durch einen fehlenden oder minimalen Ioduptake der Restschilddrüse ($< 0,1\%$) sowie ein negatives hTg < 2 ng/ml [13]. Bei kleinen postoperativen Schilddrüsenresten genügt zur Ablation des verbliebenen Gewebes fast immer eine einmalige I-131-Therapie.

Sonderfälle

Die kurativ oder palliativ ausgelegte RIT von Lokalrezidiven, Lymphknoten- und Fernmetastasen sowie inoperablen oder nicht vollständig resezierbaren Tumoren

unterscheidet sich von der ablativen RIT durch die Applikation höherer Aktivitäten (4 bis 11 GBq I-131) [23, 24]. Auch hier kann eine individuelle Aktivitätsabschätzung erfolgen. Aufgrund der oftmals höheren Strahlendosis spielen supportive Maßnahmen eine besondere Rolle [74].

Nebenwirkungen

Es wird zwischen frühen und späten Nebenwirkungen der RIT unterschieden. Zu ersteren gehören lokale, schmerzhaft Schwellungen der Restschilddrüse, passagere Gastritiden, Blutbildveränderungen, Sialadenitiden, Tumorödeme sowie neurologische Symptome bei spinalen oder zerebralen Metastasen.

Zu den späten Nebenwirkungen zählen Xerostomie mit erhöhtem Kariesrisiko und das Siccasyndrom der Tränendrüsen [74]. In seltenen Fällen kann es auch zu Knochenmarksdepression, Sekundär malignomen, Lungenfibrose sowie Fertilitäts- bzw. Zyklusstörungen kommen. Die Häufigkeit dieser Begleiterscheinungen hängt jedoch u.a. von der kumulativen Therapieaktivität ab [42].

3. Nachsorge

Für Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen ist eine risikoadaptierte, langfristige Nachsorge von hoher Bedeutung. Dies gilt insbesondere für die ersten fünf Jahre nach Operation, da in dieser Zeitspanne bis zu 90% aller Rezidive auftreten [90]. Sechs Wochen nach der postoperativen RIT erfolgt eine laborchemische Kontrolle der Schilddrüsenparameter. Danach wird in regelmäßigen Abständen ein Stagingprogramm durchgeführt – in den ersten fünf Jahren alle 4 bis 6 Monate, dann jährlich und nach 10 Jahren zweijährlich. Bestandteile des Stagings sind die klinische und sonografische Untersuchung des Halses sowie die laborchemische Bestimmung von hTg, Tg-Wiederfindung, anti-Tg-Antikörper (TAK) und Schilddrüsenhormonen.

Eine persistierende Iodspeicherung (Hinweis auf SD-Rest/Rezidiv/Metastasen) kann mittels I-131 Ganzkörperszintigrafie nachgewiesen werden [63]. Diese wird stadienabhängig 4-6 Monate, 2 Jahre, 5 und 10 Jahre nach RIT unter TSH-Stimulation durchgeführt. Bei Patienten mit Iodspeichernden Metastasen werden die Untersuchungsintervalle entsprechend verkürzt [21].

Ein fester Bestandteil des Nachsorgeprogramms ist auch die Kontrolle und ggf. Anpassung der Substitutions- bzw. Suppressionstherapie mit L-Thyroxin .

3.1 Schilddrüsenhormonbehandlung

Die TSH-suppressive Schilddrüsenhormonsubstitution dient der Unterdrückung des Wachstums von eventuell verbliebenem thyreoidalen Restgewebe oder Metastasen. Die Medikation wird zwei bis drei Tage nach RIT mit einer Standarddosierung von ca. 2-2,5 µg/kg KG L-Thyroxin begonnen [78]. Generell wird bei der Dosierung von Schilddrüsenhormonpräparaten der individuelle physiologische Bedarf des Patienten berücksichtigt, welcher von Faktoren wie Alter, Gewicht, sowie Medikamenten und Vorerkrankungen abhängt.

Die Zielwerte für den TSH-Wert variieren je nach Risikogruppe. Seitens der European Thyroid Association (ETA) werden bei High-risk Patienten sowie persistierenden Tumorerkrankungen TSH-Werte < 0,1 mU/l empfohlen [13]. Für Low-risk Patienten mit erfolgreicher Ablation und unauffälligem Thyreoglobulin-Spiegel unter TSH-Stimulation gilt ein niedrig-normaler TSH-Spiegel (TSH 0,5 - 1 mU/l) als Zielbereich [78].

Trotz der klaren Indikation für eine TSH-suppressive Therapie sind unerwünschte kardiale und ossäre Nebenwirkungen, die durch eine Behandlung mit L-Thyroxin auftreten können, zu beachten. Diese müssen daher zum individuellen Rezidivrisiko in Relation gesetzt werden [78].

3.2 Tumormarker

Präoperativ steht für differenzierte Schilddrüsenkarzinome kein Tumormarker zur Verfügung. Nach Entfernung der Schilddrüse hat jedoch das Thyreoglobulin (hTg) einen hohen Stellenwert und wird daher im Rahmen der Tumornachsorge routinemäßig bestimmt. Um die Sensitivität dieser Messung 6 bis 12 Monate nach RIT zu erhöhen, erfolgt die hTg-Bestimmung ebenfalls unter TSH-Stimulation [80].

Die hTg-Konzentration sollte nach erfolgreicher Thyreoidektomie und Ablation unterhalb der Nachweisgrenze liegen. Bei erhöhtem Tumormarker ist folglich mit einem persistierenden Schilddrüsenrest und/oder Metastasen zu rechnen. Ein Wiederanstieg des hTg im Krankheitsverlauf ohne und mit TSH-Stimulation ist ein sensibler Marker für eventuelle Rezidive bzw. Metastasen [5].

3.3 I-131-Ganzkörperszintigrafie

Die I-131 Ganzkörperszintigrafie (GK-Szintigrafie) dient dem Nachweis oder Ausschluss von Restschilddrüsenanteilen, iod-speichernden Rezidiven sowie Metastasen im postoperativen Staging und in der Tumornachsorge. Kontraindikationen sind, wie bei der ablativen RIT, Schwangerschaft und Stillzeit [24].

Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) [21] nennt für die GK-Szintigrafie im Wesentlichen vier verschiedene Indikationen, siehe Tabelle 4:

Anwendungsgebiet	Beschreibung
Während I-131-Ablation oder I-131-Therapie von Metastasen	GK-Szintigrafie grundsätzlich in Verbindung mit der ablativen RIT, da nach Gabe der Therapieaktivität die Sensitivität der Szintigrafie höher ist als nach Applikation von I-131 mit Aktivitäten im diagnostischen Bereich
Erfolgskontrolle 3 - 6 Monate nach RIT	Routinemäßige Durchführung bei allen Patienten, da der Ablationsscan häufig durch den Nachweis von Restschilddrüsen-gewebe diagnostisch eingeschränkt beurteilbar ist
Weitere GK-Szintigrafien in der Nachsorge	Low-risk Patienten und High-risk Patienten benötigen nach unauffälliger Erfolgskontrolle keine weitere GK-Szintigrafie, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind: <ul style="list-style-type: none">• Klinisch oder bildgebend kein Hinweis auf ein lokoregionäres Rezidiv oder Metastasen und• Thyreoglobulin unter Suppressionstherapie < 2 ng/ml und• Keine anti-Thyreoglobulin-Antikörper und ungestörte Thyreoglobulin-Wiederfindung sowie• Thyreoglobulin unter endogener oder exogener Stimulation in der Nachsorge < 2 ng/ml
Verdacht auf Rezidiv	Bei pathologischen Befunden in der Nachsorge

Tabelle 4: Anwendungsgebiete für die GK-Szintigrafie [21]

Durchführung

Um ideale diagnostische Voraussetzungen zu schaffen, sind vor der GK-Szintigrafie TSH-Werte > 30 mU/l unter endo- oder exogener Stimulation anzustreben [44]. Das bevorzugte Radiopharmakon ist Iod-131 NaI, mit Aktivitäten zwischen 100 und 400 MBq. Niedrige Aktivitäten haben den Vorteil, dass die Gefahr eines möglichen Stunnings geringer ist [47], hohe Aktivitäten bewirken hingegen eine höhere Sensitivität für iod-speichernde Metastasen [11, 58].

Die GK-Szintigrafie kann aufgrund der langen I-131-HWZ (8d) zwischen 48 und 72 Stunden nach Iod-Applikation durchgeführt werden, wobei wenig speicherintensive Herde

aufgrund der niedrigeren Untergrundaktivität auf späteren Aufnahmen besser zu erkennen sind [42, 44]. Nach exogener TSH-Stimulation erweist sich ein Zeitintervall von 48 Stunden nach I-131 Applikation als günstig. Die Szintigramme sollten in ventraler und dorsaler Ansicht den gesamten Körper abbilden [21].

Ergebnisse

Die Genauigkeit der Ergebnisse wird, neben den bereits erwähnten Faktoren, durch die Expression des Natrium-Iodid-Symporters, die Tumorgroße, die Iod-Exposition des Patienten sowie das Stunnen beeinflusst [40]. Aufgrund der physiologischen Ausscheidung über Sinus, GI-Trakt und Blase kann I-131 im 72h-Scan nachgewiesen werden. Eine Akkumulation außerhalb des Schilddrüsenbetts und den oben genannten Regionen deutet auf eine Metastasierung hin. Gelegentlich kann es jedoch auch zu einer falsch positiven Beurteilung physiologischer Uptakes in Ösophagus, Meckeldivertikeln, Zysten und anderen Teilen des Körpers kommen [21].

Trotz negativer posttherapeutischer GK-Szintigrafie wird in folgenden Fällen eine erneute Radioioddiagnostik, ggf. mit therapeutischer Aktivität, erforderlich [63]:

- erhöhtes hTg > 2 ng/ml unter Stimulation mit rTSH
- zusätzliche Bildgebung (z. B. Sonografie der Halsweichteile, MRT von Hals und Mediastinum, CT des Thorax, Skelettszintigrafie, FDG-PET) unauffällig bei steigendem hTg im Verlauf
- Restspeicherung im Schilddrüsenbett oder unphysiologische Traceranreicherung außerhalb der Schilddrüse

3.4 PET-CT

Die PET-CT zählt zwar nicht zum posttherapeutischen Standard, aber in Anbetracht neuer Erkenntnisse erfolgte jüngst eine Erweiterung der klinisch relevanten Indikationen. Patienten mit erhöhtem hTg und negativer GK-Szintigrafie können von einer PET-CT profitieren, da die Untersuchung in etwa 50% der Fälle eine Änderung der Therapiestrategie zur Folge hat [82]. Auch bei mäßig differenzierten Schilddrüsenkarzinomen, sowie metastasierten DTCs oder iodnegativen Metastasen kann eine PET-CT sinnvoll sein [62]. Der prognostische Wert der F-18-FDG PET wurde in einer Langzeituntersuchung über einen Zeitraum von mehr als acht Jahren festgestellt [72].

IV. Patienten und Methoden

1. Auswahlkriterien

In die Analyse flossen die Daten von insgesamt 521 Patienten ein, bei welchen zwischen dem 01.01.1999 und dem 31.12.2009 in der Nuklearmedizinischen Klinik am Klinikum Rechts der Isar eine initiale ablative Radioiodtherapie erfolgt war. Es wurden folgende Einschlusskriterien erfüllt:

- Patientenalter ≥ 18 Jahre
- Vorliegen eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms mit Zustand nach ein- oder zweizeitige Thyreoidektomie
- TNM – Staging – Kriterien (Version 6): T1 bis T4; N0, Nx oder N1, M0

2. Datenerfassung

Alle verfügbaren Fallakten der Jahre 1999 bis 2009 wurden im Zentralarchiv der Nuklearmedizinischen Klinik gesichtet und bei Erfüllen der o.g. Auswahlkriterien in die Datenerfassung eingeschlossen.

Aus den Jahren 1999 bis 2003 lagen insgesamt 126 Patientenakten vor. In Ermangelung einer zentralen Datenerfassung konnte die Gesamtzahl der in diesem Zeitraum erfolgten Therapien jedoch nicht ermittelt werden.

Von 2004 bis 2009 wurden sämtliche Patientendaten (Arztbriefe, Laborbefunde etc.) in das digitale SAP Datensystem eingepflegt. Für dieses Zeitintervall erfolgte nach Abschluss der analogen Datenerhebung ein Abgleich mit den im SAP registrierten Fällen. Demnach wurden insgesamt 452 Patienten behandelt, welche o.g. Auswahlkriterien erfüllten. In der vorliegenden Arbeit konnten die Daten von 395 Patienten (87,4 %) erfasst werden, vgl. Tabelle 5.

	Jahr der Radioiodtherapie		
	1999-2003	2004-2009	1999-2009
Verfügbare Archivakten (n)	126	395	521
Im SAP-Datensystem erfasst (n)	n/v	452	n/v
Anteil erfasst (%)	n/v	87,4	n/v

Tabelle 5: Archivakten und SAP Datensätze

3. Inhalt der Datentabelle

Sämtliche Daten wurden den analogen Patientenakten entnommen und tabellarisch erfasst. Der Teil „Allgemeine Patientendaten“ umfasste Geburtsdatum, Größe, Gewicht und Geschlecht sowie das Operationsdatum der Patienten. Bei den Eingriffen wurde zwischen ein- und zweizeitiger Thyreoidektomie differenziert.

Im folgenden Tabellenteil erfolgte eine Dokumentation der Tumorhistologie (Subtyp, Lokalisation, Durchmesser, Zahl der Knoten) sowie der TNM-Klassifikation (Version 6 nach UICC) zum Zeitpunkt der initialen ablativen Radioiodtherapie.

Die Patienten wurden anhand ihres Tumorstaging in die Gruppen „Low risk“ und „High risk“ eingeteilt. Diese Unterscheidung erfolgte auf Basis des Konsensus der European Thyroid Association Guideline (2006) [63]. Demnach wurden Patienten mit pT1-2 Tumoren ohne nodale und hämatogene Filialisierung als Low risk definiert, solche mit pT3-4 Tumoren oder Lymphknotenmetastasen als High risk.

Der Abschnitt „Therapie“ beinhaltete die Spürdosis, das verwendete Radionuklid und den Uptake im Radioiodtest, sowie die applizierte Therapieaktivität in der ablativen Radioiodtherapie. Zusätzlich wurden hTg- und TSH-Werte vor Radioiodtherapie sowie die posttherapeutische L-Thyroxin-Substitutionsdosis erfasst.

Der Nachsorgeteil umfasste sämtliche Daten zur I-131 Ganzkörperdiagnostik nach RIT. Dazu zählten die applizierte Aktivität, die Art der TSH-Stimulation sowie die im Rahmen der Laboruntersuchung ermittelten hTg- und TSH-Werte. Die Ergebnisse der Untersuchung wurden in die Rubriken Unauffällig, Schilddrüsenrest, Metastasierung und Unklar eingeteilt.

Entsprechend der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (Version 3, 2007) wurde eine erfolgreiche Ablation definiert als negative I-131 Ganzkörperszintigrafie unter endo- oder exogener TSH-Stimulation in Verbindung mit einem negativen stimulierten Thyreoglobulinwert ($< 2 \text{ ng/ml}$) 3 – 6 Monate nach Radioiodtherapie. Zusätzliche obligate Kriterien waren unauffällige klinische und sonografische Untersuchungen [23].

Bei 419 von initial 521 Patienten (80,4 %) erfolgte die posttherapeutische I-131 Ganzkörperdiagnostik im Klinikum Rechts der Isar. Die übrigen 102 Patienten (19,6 %) wurden in anderen Instituten weiter betreut und standen daher für die Ermittlung des Therapieerfolges nicht zur Verfügung.

Im November 2016 erfolgte eine Nachschau der eingeschlossenen Fälle, aus welcher das Langzeit-Outcome nach Radioiodtherapie ermittelt wurde. Diese Daten wurden ebenfalls tabellarisch erfasst. Als Rezidiv wurden Fälle definiert, die nach initialer Remission folgende Kriterien erfüllten: zytologischer/histologischer Tumornachweis, Wiederanstieg von hTg unter TSH-Suppression oder endo-/exogener Stimulation, sowie neu aufgetretene pathologische Uptakes in der diagnostischen GK-Szintigrafie.

Eine umfassende Analyse der tumorassoziierten Todesfälle war nicht möglich, da den Archivakten sowie dem SAP-System entsprechende Angaben nur in Einzelfällen entnommen werden konnten.

Zur Veranschaulichung ist die Art der erhobenen Daten in Tabelle 6 aufgelistet.

	Allgemeine Patientendaten	OP	Tumor	Therapie	Nachsorge
Art der Daten	Geburtsdatum Größe, Gewicht Geschlecht	Datum Ort ein-/zweizeitig	Histologie TNM R-Status	Radioiodtest, RIT SD-Medikation, TSH, hTg	GK-Szintigrafie: Art der TSH-Stimulation Ergebnis /Konsequenz der Kontrolle hTg/TSH Rezidiv im Verlauf Letzte erfasste Nachsorge

Tabelle 6: Datenerhebung aus den Patientenakten

Einem Teil der Akten konnten einzelne Angaben nicht entnommen werden. Diese sind im Folgenden aufgelistet:

- Tumorphistologie und T-Status (n = 1)
- Uptake im prätherapeutischen Radioiodtest (n = 19)
- prätherapeutischer TSH-Wert (n = 1)
- verabreichte Aktivität in der GK-Szintigrafie (n = 1)
- hTg in der ersten posttherapeutischen Kontrolle (n = 1)
- TSH-Wert in der ersten posttherapeutischen Kontrolle (n = 2)

4. Therapie in der Nuklearmedizinischen Klinik Rechts der Isar

Im Rahmen der stationären Aufnahme erfolgte eine laborchemische Bestimmung der Schilddrüsenparameter, wobei der TSH-Wert unter Hormonkarenz in über 90% der Fälle $> 30 \text{ mU/l}$ betrug. Weitere prätherapeutische Schritte waren u.a. eine manuelle und sonografische Untersuchung der Halsregion sowie ein Röntgen Thorax bei entsprechender Indikation.

Im prätherapeutischen Radioiodtest wurden 37 MBq I-131 als Standardaktivität verabreicht. Lag in der 24-Stunden-Messung ein Schilddrüsenuptake $< 5 \%$ vor, erfolgte im Allgemeinen eine ablative RIT mit 5550 MBq I-131 . Bei Uptakes zwischen 5 und 10% wurden vornehmlich 3700 MBq I-131 appliziert. Eine individuelle Aktivitätsabschätzung war für Herddosen $> 300 \text{ Gy}$ sowie hohe Uptakes ($> 10 \%$) indiziert, wobei eine maximale Therapieaktivität von 3700 MBq angestrebt wurde. Alternativ erwog man bei größeren Schilddrüsenresiduen einen erneuten chirurgischen Eingriff. Höhere Standardaktivitäten bis $7,4 \text{ GBq I-131}$ kamen bei High Risk Patienten zum Einsatz.

Am Entlassungstag, jedoch nicht früher als 72 Stunden nach Applikation, wurde eine GK-Szintigraphie (ggf. mit SPECT/CT) zum endgültigen Staging durchgeführt. Die Entlassung erfolgte bei einer Dosisleistung von $\leq 3,5 \text{ mSv/h}$ in 2 m Abstand (entsprechend 250 MBq I-131 Restaktivität) nach einer mittleren stationären Verweildauer von $3,2$ bis $4,5$ Tagen.

Die Nachsorge richtete sich nach dem individuellen Risiko der Erkrankung. Low risk Patienten erhielten vier bis sechs Monate nach RIT eine diagnostische GK-Szintigraphie, High risk Patienten bereits nach drei bis vier Monaten.

Bei niedrigem Krankheitsrisiko erfolgte vorzugsweise eine exogene TSH-Stimulation (rTSH), um die Nebenwirkungen eines Hormonentzuges zu vermeiden. Hierfür wurde an den Tagen 1 und 2 des stationären Aufenthalts je eine intramuskuläre rTSH-Injektion gegeben. Am dritten Tag folgte bei ausreichend stimuliertem TSH $> 30 \text{ mU/l}$ die Applikation der diagnostischen I-131-Aktivität von 370 MBq . Zugunsten einer endogenen TSH-Stimulation wurde bei Verdacht auf verbliebenes Tumorgewebe entschieden. Die GK-Szintigraphie und ggf. ein SPECT/CT sowie die Bestimmung von hTg und hTg-AK wurden schließlich am Entlassungstag durchgeführt.

Bei Patienten mit negativem Gesamtbefund (GK-Szintigrafie und hTg) erfolgte eine halbjährliche Einbestellung zur ambulanten Nachsorge. Lag ein negativer hTg-Wert bei geringer Restspeicherung vor, wurde nach sechs Monaten eine erneute GK-Szintigrafie veranlasst. Patienten mit persistierender hTg-Erhöhung erhielten meist eine erneute Radioiodtherapie.

5. Statistische Auswertung

Die erfassten Daten wurden mit Hilfe der Computerprogramme NCSS 11 und Open Office Calculator ausgewertet. Auch die Erstellung sämtlicher Tabellen, Diagramme und Grafiken erfolgte mit diesen Programmen.

Darüber hinaus wurden mithilfe deskriptiver statistischer Maßzahlen Aussagen über Häufigkeiten und Häufigkeitsverteilungen getroffen sowie qualitative und quantitative Maßzahlen bestimmt. Zu den qualitativen Maßzahlen zählten Median, arithmetisches Mittel und Standardabweichung (σ). Sie wurden auf verschiedene Variablen wie Patientenalter, Gewicht und Körpergröße sowie therapeutische Parameter (Dosierung von L-Thyroxin, I-131-Aktivitäten) angewandt. Zu den quantitativen Maßzahlen gehörten relative und absolute Häufigkeiten.

Der exakte Test nach Fisher wurde zur Signifikanz- und Unabhängigkeitstestung verwendet. Die Wahl fiel auf diesen Test, da er keine Voraussetzung an den Stichprobenumfang stellt und auch bei einer geringen Anzahl von Ereignissen zuverlässige Resultate liefert [57]. Im Ergebnisteil wurde stets der doppelseitige p-Wert angegeben (Kennzeichnung ^a).

Zum Vergleich von Mittelwerten zweier unabhängiger Stichproben mit unterschiedlichen Varianzen wurde der Welch-Test (t-Test nach Satterthwaite) angewendet (Kennzeichnung ^b).

Der Mann-Whitney-Test wurde zum Vergleich zweier unverbundener Stichproben bezüglich eines nichtnormalverteilten, jedoch mindestens ordinalskalierten Merkmals (Nachbeobachtungszeiten) eingesetzt (Kennzeichnung ^d).

Die Analyse des rezidivfreien Langzeitüberlebens erfolgte mithilfe der Kaplan-Meier Methode. Als zeitlicher Nullpunkt wurde das Datum der ablativen Radioiodtherapie gewählt. Die Signifikanztestung der unterschiedlichen Überlebensraten erfolgte mithilfe des Log-rank Tests (Kennzeichnung ^c). Die Ermittlung des Rezidivrisikos erfolgte mittels Cox-Regression (Kennzeichnung ^e).

V. Ergebnisse

1. Allgemeine Patientendaten

Von insgesamt 521 Patienten waren 390 (74,9 %) weiblich und 131 (25,1 %) männlich. Dies entsprach einem Geschlechterverhältnis von w:m = 3:1. Die Geburtsjahre der Patienten lagen zwischen 1911 und 1988 und das Alter bei Radioiodtherapie betrug zwischen 18 und 89 Jahre. Im Gesamtkollektiv beliefen sich sowohl das Durchschnitts- als auch das mediane Alter auf 51 (± 13) Jahre. Dieselben Werte zeigten sich in der geschlechtsspezifischen Altersverteilung. Der Häufigkeitsgipfel für das Auftreten von Schilddrüsenkarzinomen lag, auf das Gesamtkollektiv bezogen, zwischen dem 40. und 69. Lebensjahr (vgl. Abb. 4).

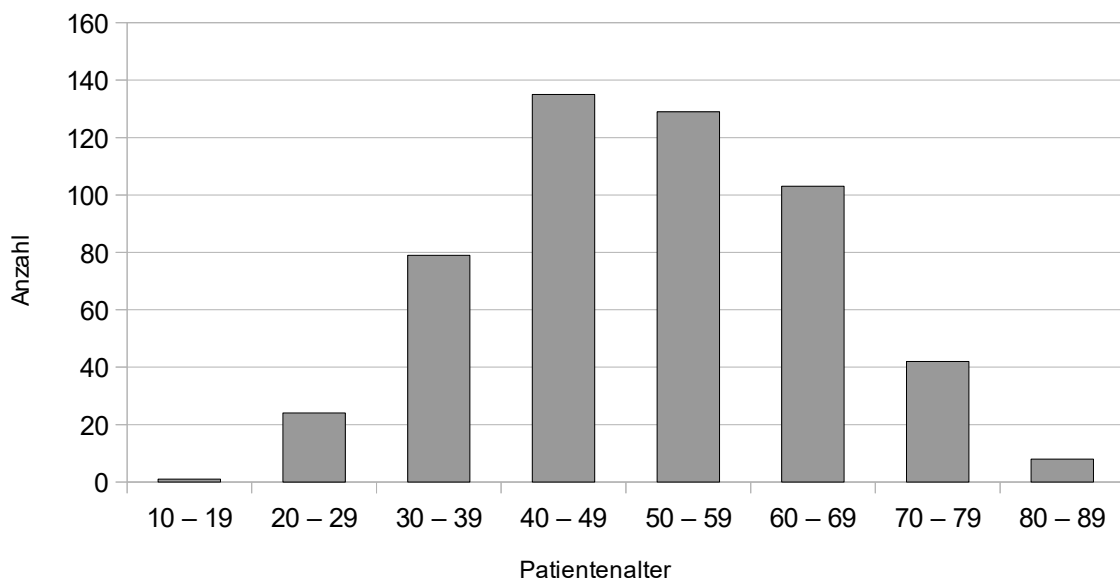


Abbildung 4: Altersverteilung der Schilddrüsenkarzinome (n = 521)

Die Altersverteilung variierte jedoch in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp. Für PTC lag der Häufigkeitsgipfel zwischen dem 40. und 49. und für FTC zwischen dem 50. und 59. Lebensjahr. Die sonstigen Histologieformen hatten ihren Häufigkeitsgipfel ebenfalls zwischen dem 50. und 59. Lebensjahr (vgl. Tab. 7).

			Patientenalter in Jahren							
			10 – 19	20 – 29	30 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79	80 – 89
Subtyp	papillär	n	0	22	74	117	107	83	27	6
		%	0,0	5,1	17,0	26,8	24,5	19,0	6,2	1,4
	follikulär	n	0	2	5	15	18	17	12	2
		%	0,0	2,8	7,0	21,1	25,4	24,0	16,9	2,8
	andere	n	1	0	0	3	4	3	3	0
		%	7,2	0	0,0	21,4	28,6	21,4	21,4	0,0

Tabelle 7: Altersverteilung in Abhängigkeit vom histologischen Karzinom-Subtyp (n = 521)

Chirurgie

Die chirurgische Entfernung der Schilddrüse erfolgte in den Jahren 1998 bis 2009. Es wurden 225 (43,2 %) einzeitige und 296 (56,8 %) zweizeitige Thyreoidektomien durchgeführt. Hauptzuweiser waren die Kliniken Altötting-Burghausen (n=45), Maria-Theresia (n=51), Rechts der Isar (n=92) sowie das Krankenhaus Martha Maria in München (n=142).

Histologie

In 436 Fällen lagen papilläre Schilddrüsenkarzinome vor, was einem Anteil von 83,7 % entsprach. Follikuläre Tumoren traten bei 71 Patienten bzw. 13,6 % des Gesamtkollektivs auf. In die Rubrik „Andere“ fielen 14 differenzierte, iodsensitive Karzinome, welche Anteile onkozytärer (sieben Fälle), undifferenzierter (fünf Fälle) und medullärer (zwei Fälle) Karzinome besaßen. Diese Gruppe machte 2,7 % des Gesamtkollektivs aus.

In der Korrelation von Geschlecht und histologischem Subtyp zeigte sich bei den papillären Karzinomen zwischen Frauen und Männern ein Verteilungsverhältnis von 3:1. Bei den follikulären Karzinomen lag ein Verhältnis von w:m = 4:1 vor. Die „anderen“ Karzinome verhielten sich zueinander w:m = 2:1 (vgl. Tab. 8). Die Ergebnisse wiesen keine statistische Signifikanz auf ($p=0,48^a$).

		Ca-Typ		
		papillär	follikulär	andere
weiblich	n	325	56	9
	%	83,3	14,4	2,3
männlich	n	111	15	5
	%	84,7	11,5	3,8

Tabelle 8: Geschlecht und Karzinomtyp (n= 521)

Die einzelnen Subtypen wurden weiter unterteilt nach solitärem und multiplem Auftreten und der Lokalisation des/der Tumorknoten. Solitäre Knoten traten bei 391 Patienten (75,0%) und multiple Knoten bei 130 Patienten (25,0%) auf. Bei den papillären Karzinomen war die Zahl der Patienten mit multiplen Tumorknoten signifikant höher ($p<0,0001^a$) (vgl. Tab. 9). Zur Lokalisation der Tumorknoten vgl. Tabelle 10.

			solitär	multipel
Subtyp	papillär	n	311	125
		%	71,3	28,7
	follikulär	n	66	5
		%	93,0	7,0
	andere	n	14	0
		%	100,0	0,0

Tabelle 9: DTC-Subtyp und Zahl der solitären und multiplen Knoten (n=521)

Tumorlokalisation					
	Isthmus	rechts	links	beidseits	extrathyreoidal
n	6	239	190	79	2
%	1,2	46,3	36,8	15,3	0,4

Tabelle 10: Tumorlokalisation (n=516)

2. Staging nach TNM und Risikoklassifikation

Die Patienten wurden anhand der TNM-Klassifikation einem postoperativen Tumorstaging unterzogen. In der Auswertung zeigten sich 265 (51 %) T1-Tumoren, 145 (28 %) T2-Tumoren, 78 (15 %) T3-Tumoren und 31 (6 %) T4-Tumoren, vgl. Abb. 5. Bei zwei Patienten konnte der T-Status nicht ermittelt werden. Für papilläre Schilddrüsenkarzinome

lag der Häufigkeitsgipfel im Stadium T1 (56,7 %) ($p < 0,0001^a$), während follikuläre und andere Karzinome ihren Häufigkeitsgipfel mit 54,9 % bzw. 64,3 % im Stadium T2 ($p < 0,0001^a$ bzw. $p = 0,0043^a$) hatten.

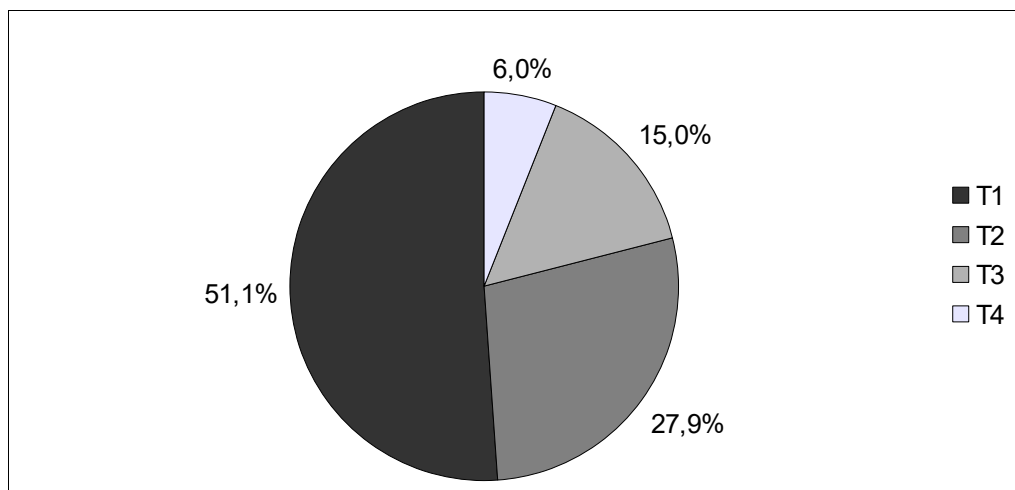


Abbildung 5: Tumorstadien nach TNM, Version 6, 2002 (n=519)

Die Lymphknotenuntersuchung ergab bei 303 Patienten (58,2 %) einen unauffälligen Befund (N0). In 95 Fällen (18,2 %) wurden nodale Metastasen (N1) nachgewiesen. Bei 123 Patienten (23,6 %) wurde keine Aussage über den Lymphknotenstatus getroffen (Nx). Unter den lymphogen metastasierten Karzinomen (N1) waren 90 papilläre, 2 follikuläre sowie je ein medulläres, onkozytäres und undifferenziertes Karzinom.

Im initialen Staging auf Fernmetastasen zeigte sich bei insgesamt 167 Patienten (32,1 %) ein negativer Befund (M0). 354 Patienten (68,9 %) erhielten den Status Mx. Eine initiale Fernmetastasierung lag bei keinem Patienten vor.

Analog zu den in IV. genannten Kriterien erfolgte eine Einteilung in High und Low risk Patienten.

Als High risk wurden insgesamt 162 Patienten eingestuft, was 31,1 % des Gesamtkollektivs entsprach. Hinsichtlich des Tumor-Subtyps setzte sich die Gruppe aus 144 papillären, 13 follikulären und fünf anderen Karzinomen zusammen. In die Low risk Gruppe fielen insgesamt 359 Patienten (68,9 %) mit 292 papillären, 58 follikulären und neun anderen Karzinomen.

3. Therapie

Insgesamt 521 Patienten erhielten eine ablative RIT mit I-131. Dabei betrug das mediane L-Thyroxin-freie Intervall zwischen Thyreoidektomie und ablativer RIT 31 (\pm 75) Tage, bei einem medianen stimulierten TSH-Wert von 75 (\pm 35) mU/l. Die mittlere stationäre Verweildauer betrug 4,7 (\pm 1,7) Tage.

3.1 Radioiodtest

Der prätherapeutische Radioiodtest wurde bei 439 Patienten mit 37 (\pm 16) MBq I-131 durchgeführt, 82 Patienten erhielten 185 (\pm 76) MBq I-123. I-123 kam lediglich in den Jahren 1999 bis 2002 zum Einsatz. Die Ablationsraten zwischen I-131-Szintigrafie (88,5 %) und I-123-Szintigrafie (87,1 %) unterschieden sich nicht signifikant ($p=0,6746^a$). Je nach Höhe des gemessenen prozentualen Schilddrüsenuptakes erfolgte eine Einteilung in $\leq 5\%$ oder $>5\%$ (vgl. Tab. 11).

	Uptake		
	$\leq 5\%$	$> 5\%$	unbekannt
n	393	108	19
%	75,4	20,7	3,6

Tabelle 11: Schilddrüsenuptake im Radioiodtest (n=521)

3.2 Radioiodtherapie

In der ablativen RIT wurden I-131-Aktivitäten zwischen 1,3 GBq und 11,1 GBq verabreicht. Die Standardaktivität bei niedrigen prätherapeutischen Uptakes ($\leq 5\%$) betrug 5,5 GBq, während bei höheren Uptakes ($> 5\%$) vorwiegend 3,7 GBq appliziert wurden. Zur Interpretation der Daten erfolgte eine Einteilung der Patienten in die Gruppen A $< 4,0$ GBq (n=106, 20,3 %) bzw. A $\geq 4,0$ GBq (n=415, 79,7 %).

Tabelle 12 ist eine Darstellung der Radioiodtherapien nach dem Jahr der Intervention unter Berücksichtigung der verwendeten I-131-Aktivität.

		Jahr										
		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
A < 4,0 GBq	n	1	3	0	5	8	23	16	10	14	16	10
	%	3,6	11,1	0,0	20,8	28,6	47,9	30,8	13,0	15,6	19,0	44,4
A ≥ 4,0 GBq	n	27	24	20	19	20	25	36	67	76	68	33
	%	96,4	88,9	100,0	79,2	71,4	52,1	69,2	87,0	84,4	81,0	55,6
gesamt	n	28	27	20	24	28	48	52	77	90	84	43
	%	5,4	5,2	3,8	4,6	5,4	9,2	10,0	14,8	17,3	16,1	8,3

Tabelle 12: Radioiodtherapien im Zeitraum von 1999 bis 2009 (n=521)

3.2.1 Schilddrüsenuptake und Wahl der Therapieaktivität

Die Höhe des prätherapeutischen Schilddrüsenuptakes wirkte sich signifikant auf die Wahl der applizierten I-131-Aktivität aus ($p < 0,0001^a$) (vgl. Tab. 13).

			Therapieaktivität	
			< 4,0 GBq (n=106)	≥ 4,0 Gbq (n=415)
Uptake	≤ 5 %	n	38	355
		(n=393)		
	> 5%	n	65	43
		(n=108)		
	k.A.	n	3	17
		(n=20)		
		%	15,0	85,0

Tabelle 13: Schilddrüsenuptake und gewählte Therapieaktivität (n=521)

3.2.2 Therapieaktivität und Krankheitsrisiko

In Tabelle 14 wurde das Risikoprofil der Patienten mit der applizierten Therapieaktivität korreliert. Low risk Patienten wurden in 25,3% mit einer niedrigen und in 74,7% mit einer hohen Aktivität therapiert. In der High risk Gruppe lag das Verhältnis bei 9,3% zu 90,7% ($p < 0,0001^a$).

			Therapieaktivität	
			< 4,0 GBq	≥ 4,0 GBq
Risikoprofil	Low risk	n	91	268
		%	25,3	74,7
	High risk	n	15	147
		%	9,3	90,7

Tabelle 14: Risikoprofil und Therapieaktivität (n=521)

4. Posttherapeutische Tumornachsorge

Im Rahmen der Tumornachsorge wurde bei 419 (80,4%) von insgesamt 521 Patienten im Klinikum Rechts der Isar eine diagnostische I-131-Ganzkörperszintigrafie durchgeführt. Je nach Höhe der therapeutischen I-131-Aktivität erfolgte eine Untergliederung in die Gruppen A ($A < 4,0 \text{ GBq}$, $n=80$, 19,1%) und B ($A \geq 4,0 \text{ GBq}$, $n=339$, 80,9%). Von insgesamt 135 (32,2%) High risk Patienten wurden 17 (12,6%) in Gruppe A und 118 (87,4%) in Gruppe B eingeordnet. Bei den 284 (67,8%) Low risk Patienten waren 63 (22,2%) in Gruppe A und 221 (77,8%) in Gruppe B. Der Anteil der High risk Patienten war in Gruppe B signifikant höher als in Gruppe A ($p=0,0233^a$).

Bei 102 (19,6%) von insgesamt 521 Patienten erfolgte die posttherapeutische Betreuung in externen Einrichtungen. Somit war eine weitere Analyse dieser Daten nicht möglich.

4.1 Allgemeine Daten zur I-131-Ganzkörperszintigrafie

Die GK-Szintigrafie erfolgte im Mittel $8,5 (\pm 6,8)$ Monate nach Radioiodtherapie, wobei das Zeitintervall in Gruppe A signifikant kürzer ($7,6 \pm 3,9$ Monate) als in Gruppe B ($8,7 \pm 7,4$ Monate) war ($p=0,04^b$). Das endogen ($n=222$, 53,0%) bzw. exogen ($n=197$, 47,0%) stimulierte basale TSH betrug im Median 96 mU/l ($\pm 44 \text{ mU/l}$). Bei endogener Stimulation lag das mediane medikationsfreie Intervall bei 28 d ($\pm 14 \text{ d}$). Die Art der TSH-Stimulation wirkte sich nicht signifikant auf das Ergebnis der I-131-Ganzkörperszintigrafie aus ($p=0,2276^a$). Es wurde eine mediane I-131-Aktivität von 370 MBq ($\pm 185 \text{ MBq}$) appliziert.

4.2 Unauffällige posttherapeutische I-131 Ganzkörperdiagnostik

Insgesamt 370 Patienten (88,3 %, $n=419$) erfüllten die Kriterien einer erfolgreichen Ablation (Gruppe A: 58 Patienten, 72,5 %, $n=80$; Gruppe B: 312 Patienten, 92,0 %, $n=339$). Die Erfolgsrate in Gruppe B war signifikant höher als in Gruppe A ($p<0,0001^a$).

Risikoprofil der Patienten mit erfolgreicher Ablation (vgl. Tab. 15)

Low risk Patienten

In der Low risk Gruppe wurde bei 252 Patienten (88,7 %, n = 284) eine erfolgreiche Ablation erzielt, wobei Aktivitäten $\geq 4,0$ GBq eine signifikant höhere Erfolgsquote zeigten als Aktivitäten $< 4,0$ GBq (91,9 % vs. 77,8 %) ($p=0,005^a$).

High risk Patienten

In der High risk Gruppe wurde bei 118 Patienten (87,4 %, n = 135) eine erfolgreiche Ablation erzielt, wobei Aktivitäten $\geq 4,0$ GBq eine signifikant höhere Erfolgsquote zeigten als Aktivitäten $< 4,0$ GBq (92,4 % vs. 52,9 %) ($p<0,001^a$).

			Erfolgsrate	
			Low risk	High risk
Aktivität	< 4,0 GBq	n	49	9
		%	77,8	52,9
	$\geq 4,0$ GBq	n	203	109
		%	91,9	92,4

Tabelle 15: Erfolgsrate der RIT in Abhängigkeit von der verwendeten I-131-Aktivität und dem Risikoprofil (n=370)

4.3 Auffällige posttherapeutische I-131-Ganzkörperdiagnostik

Bei insgesamt 49 Patienten (11,7 %) zeigten sich pathologische Befunde im Sinne eines Schilddrüsenrests (n=44, 10,5%) bzw. einer Metastasierung im Krankheitsverlauf (n=5, 1,2%). Die TSH-Stimulation in Vorbereitung auf die GK-Szintigrafie erfolgte bei 30 Patienten (61,2%) endogen und bei 19 Patienten (38,8%) exogen.

4.3.1 Initialer Radioioduptake, therapeutische I-131-Aktivität und Rating in der Nachsorge

Die Höhe des initialen Radioioduptakes sowie der therapeutischen I-131-Aktivität korrelierten signifikant mit den Befunden in der GK-Szintigrafie ($p<0,0001^a$), vgl. Tabelle 16. Der Anteil auffälliger Befunde war in Gruppe A signifikant höher als in Gruppe B ($p<0,0001^a$), vgl. Tab. 17 und Abb. 6.

			Rating		
			unauffällig	SD-Rest	Metastase
Initialer Radioiod-uptake	≤ 5%	n	293	22	2
		%	92,5	6,9	0,1
	> 5%	n	62	22	3
		%	71,3	25,3	3,4
	unbekannt	n	15	0	0
		%	100	0,0	0,0

Tabelle 16: Initialer Radioioduptake bei RIT und Befunde der posttherapeutischen Ganzkörperdiagnostik (n=419)

			Rating		
			unauffällig	SD-Rest	Metastase
Aktivität	< 4,0 GBq	n	58	20	2
		%	72,5	25,0	2,5
	≥ 4,0 GBq	n	312	24	3
		%	92,0	7,1	0,9
	gesamt	n	370	44	5
		%	88,3	10,5	1,2

Tabelle 17: RIT-Aktivität und Befunde der posttherapeutischen Ganzkörperdiagnostik (n=419)

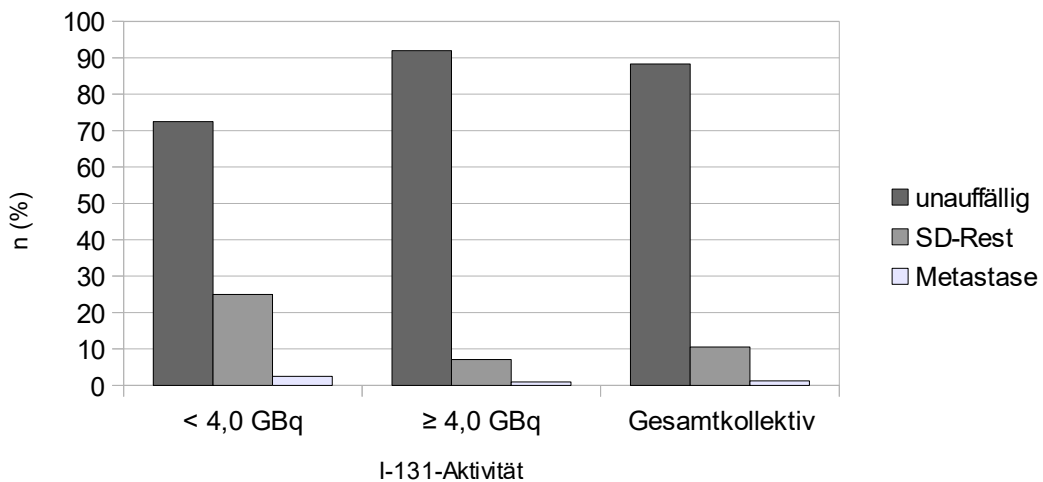


Abbildung 6: Befunde der posttherapeutischen Ganzkörperdiagnostik (n=419)

4.3.2 Risikoprofil der Patienten mit auffälligem Befund

Bei 32 (65,3 %) Low risk und 17 (34,7 %) High risk Patienten zeigten sich auffällige Befunde. Es erfolgte eine tabellarische Korrelation des Risikoprofils mit dem Rating in der GKS sowie der therapeutischen I-131-Aktivität, vgl. Tab. 18 und 19.

			Risikoprofil	
			Low risk	High risk
Rating	SD-Rest	n	32	12
		%	72,7	27,3
	Metastasen	n	0	5
		%	0,0	100,0

Tabelle 18: Risikoprofil der Patienten mit auffälligem Befund (n = 49)

			Risikoprofil	
			Low risk	High risk
Aktivität	< 4,0 GBq	n	14	8
		%	63,6	36,4
	≥ 4,0 GBq	n	18	9
		%	66,7	33,3

Tabelle 19: Ablative I-131-Aktivität bei Patienten mit auffälligem Nachsorgebefund (n= 49)

4.4 hTg-Bestimmung im Rahmen der GK-Szintigrafie nach RIT

Im Rahmen der posttherapeutischen Nachsorge erfolgte eine laborchemische hTg-Bestimmung. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen den hTg-Werten bei RIT und den hTg-Werten in der posttherapeutischen GK-Szintigrafie ($p < 0,0001^a$), vgl. Tab. 20.

		hTg-Spiegel in ng/ml		
		< 1	$1 \leq x < 2$	≥ 2
bei RIT	n	136	65	218
	%	32,5	15,5	52,0
bei GKS	n	383	9	27
	%	91,4	2,2	6,4

Tabelle 20: hTg-Spiegel bei RIT und bei GK-Szintigrafie (n=419)

4.4.1 GK-Szintigrafie bei Patienten mit negativem hTg – Spiegel (< 1 ng/ml) (n = 383)

Bei 352 (91,9%) Patienten mit negativem hTg-Spiegel zeigte sich eine unauffällige posttherapeutische GK-Szintigrafie.

30 von insgesamt 31 Patienten (8,1 %) mit negativem hTg-Spiegel und positivem szintigrafischen Befund hatten einen persistierenden Schilddrüsenrest. In sieben Fällen fand eine Nachbehandlung mittels RIT statt. Die letzte dokumentierte Tumornachsorge ergab bei 21 von 30 Patienten (70%) einen unauffälligen Befund, bei einem Patienten lag ein persistierender Schilddrüsenrest vor. In neun Fällen erfolgte die Weiterbetreuung extern.

Bei einer Patientin wurden in der posttherapeutischen GK-Szintigrafie unklare Lungenrundherde nachgewiesen, welche im Verlauf als Metastasen identifiziert wurden. Es erfolgte eine Zweittherapie.

→ vgl. Tabelle 21, 22, 23

4.4.2 GK-Szintigrafie bei Patienten mit hTg – Spiegel im Graubereich ($1 \leq x < 2$ ng/ml) (n = 9)

In der laborchemischen Untersuchung zeigte sich bei neun Patienten ein grenzwertiger hTg – Spiegel.

Vier von neun Patienten hatten einen unauffälligen szintigrafischen Befund und wurden nicht zweittherapiert. Die hTg-Werte normalisierten sich im weiteren Verlauf spontan unter TSH-Suppression.

Bei fünf Patienten wurde der szintigrafische Nachweis eines Schilddrüsenrestes erbracht. In zwei Fällen wurde auf eine erneute RIT verzichtet, drei Patienten erhielten eine Zweittherapie, wobei die Intervention bei einer Patientin auf deren Wunsch hin erfolgte. Die letzte dokumentierte Tumornachsorge zeigte bei allen Patienten einen physiologischen Befund.

→ vgl. Tabelle 21, 22, 23

4.4.3 GK-Szintigrafie bei Patienten mit positivem hTg – Spiegel (≥ 2 ng/ml) (N = 27)

Bei 14 Patienten (51,9%) mit erhöhtem hTg-Wert erbrachte die GK-Szintigrafie einen unauffälligen Befund. Es erfolgte keine Zweittherapie, da es gegenüber dem Laborbefund bei RIT bereits zu einem spontanen hTg-Abfall unter TSH-Suppression gekommen war. In der letzten dokumentierten Tumornachsorge lag der hTg-Spiegel bei 10 Patienten unterhalb der Nachweisgrenze. In einem Fall war der Wert rückläufig von 5,4 auf 3,6 ng/ml. Bei drei Patienten fand die weitere Tumornachsorge extern statt.

Neun Patienten (33,3%) mit positivem hTg-Spiegel hatten einen szintigrafisch nachweisbaren Schilddrüsenrest.

Vier Patienten wurden erneut mit Radioiod behandelt, wobei sich bei Zweien in der letzten dokumentierten Tumornachsorge ein negativer hTg-Wert zeigte. Bei einer Patientin mit teilweise entdifferenziertem Karzinom kam es zu einem exzessiven hTg-Anstieg mit Todesfolge. In einem Fall fand die weitere Tumornachsorge extern statt.

Fünf Patienten mit Schilddrüsenrest erhielten keine Zweittherapie, wobei die letzte laborchemische Untersuchung bei drei Patienten einen negativen Befund erbrachte. In zwei Fällen lagen weiterhin erhöhte, jedoch im Verlauf leicht regrediente hTg-Werte bei konstantem Sonografiebefund vor.

Vier Patienten (14,8%) mit erhöhtem hTg aufgrund von Metasasen erhielten eine Zweittherapie. In der letzten dokumentierten Tumornachsorge lagen bei drei Patienten weiterhin erhöhte, jedoch deutlich regrediente Werte vor. In einem Fall fand die weitere Betreuung extern statt. → Vgl. Tabelle 21, 22, 23

		Rating in der GK-Szintigrafie		
		unauffällig	SD-Rest	Metastasierung
Erste Nachsorge (GK-Szintigrafie)	hTg ≥ 1 ng/ml	18	14	4
	hTg < 1 ng/ml	352	30	1
Zweittherapie	ja	0	14	5
	nein	370	30	0
Letzte Nachsorge	hTg ≥ 1 ng/ml	4	3	3
	hTg < 1 ng/ml	281	30	0
	unbekannt	85	11	2

Tabelle 21: Ergebnis der posttherapeutischen RIT und hTg-Wert bei GKS und in der letzten dokumentierten Nachsorgeuntersuchung (n=419)

In der posttherapeutischen Nachsorgeuntersuchung zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ergebnis der GK-Szintigrafie (unauffällig vs. auffällig) und dem gemessenen hTg-Wert ($p < 0,0001^a$).

		Zweittherapie bei SD-Rest	
		ja	nein
Erste Nachsorge (GK-Szintigrafie)	hTg ≥ 1 ng/ml	7	7
	hTg < 1 ng/ml	7	23
Letzte Nachsorge	hTg ≥ 1 ng/ml	1	2
	hTg < 1 ng/ml	11	19
	unbekannt	2	9

Tabelle 22: hTg in der Nachsorge bei Patienten mit SD-Rest (n=44)

		Rating	
		SD-Rest	Metastasierung
Letzte Nachsorge	hTg ≥ 1 ng/ml	1	3
	hTg < 1 ng/ml	2	0
	unbekannt	1	1

Tabelle 23: hTg in der letzten Tumornachsorge nach Zweittherapie (N=8)

4.4.4 hTg-Anstieg im Verlauf nach unauffälliger GK-Szintigrafie

Bei zwei Patienten mit negativer posttherapeutischer GK-Szintigrafie und negativem Laborbefund zeigte sich in der letzten dokumentierten Tumornachsorge ein Anstieg der hTg-Werte auf 3,5 bzw. 3 ng/ml. In beiden Fällen wurde bei jeweils negativem Sonografiebefund zugunsten eines abwartenden Procedere entschieden. Es erfolgte primär keine erneute RIT.

4.5 Nachsorge bei Patienten mit Lokalrezidiv/Metastasierung (n = 49)

Von insgesamt 49 (11,7%) Patienten mit auffälligem szintigrafischem Befund erhielten 19 (38,8%) eine Zweittherapie. Bei 30 (61,2%) Patienten wurde auf eine erneute Radioiodtherapie verzichtet.

Im Langzeitverlauf erschienen 40 (81,6%) Patienten zur Nachsorge im Klinikum Rechts der Isar. In neun Fällen (18,4%) fand die weitergehende Betreuung extern statt, wobei es sich ausschließlich um Patienten ohne Zweittherapie handelte.

4.5.1 Patienten ohne Zweittherapie (n = 30)

Bei 30 von 49 (61,2%) Patienten wurde trotz positiver GK-Szintigrafie auf eine erneute RIT verzichtet. In sämtlichen Fällen handelte es sich um Residuen von SD-Gewebe, welche in Verbindung mit niedrigen ($\leq 2,9$ ng/ml) bzw. nicht nachweisbaren hTg-Werten als nicht malignitätssuspekt beurteilt wurden.

	hTg		
	positiv	negativ	unbekannt
Erste Nachsorge	5	25	0
Letzte Nachsorge	2	19	9

Tabelle 24: hTg bei Patienten mit positiver GKS und Verzicht auf Zweittherapie (n=30)

Von 30 Patienten, die keine Zweittherapie erhielten, erschienen 21 (70,0%) regelmäßig zur weiteren Nachsorge im Klinikum Rechts der Isar. Bei zwei Folgeuntersuchungen (9,5%) wurde ein persistierender Schilddrüsenrest bei weiterhin erhöhtem, jedoch rückläufigem hTg nachgewiesen. Bei den übrigen 19 (90,5%) Patienten lag ein Normalbefund vor, vgl. Tabelle 24.

4.5.2 Patienten mit Zweittherapie (n = 19)

Insgesamt 19 Patienten (4,5 %, n = 419) erhielten aufgrund der diagnostischen GK-Szintigrafie (+ ggf. positives hTg, vgl. Tab. 25) eine zweite ablative Radioiodtherapie. Es handelte sich um 12 (63,2 %) weibliche und 7 (36,8%) männliche Patienten, welche sich bei Zweittherapie im Alter von 23 bis 84 Jahren befanden.

14 (73,7%) Patienten erhielten aufgrund eines Schilddrüsenrests eine Zweittherapie. Bei ihnen ergab die letzte Folgeuntersuchung einen Normalbefund. Fünf Patienten (26,3%) mit Fernmetastasierung im Krankheitsverlauf erhielten ebenfalls eine Zweittherapie, wobei hier keine Remission erzielt werden konnte.

	hTg		
	positiv	negativ	unbekannt
Erste Nachsorge	11	8	0
Letzte Nachsorge	12	4	3

Tabelle 25: hTg bei Patienten mit positiver GKS und Zweittherapie (n=19)

4.5.2.1 Karzinomtypen und initiales Staging

Es lagen 11 papilläre und sechs follikuläre Schilddrüsenkarzinome sowie zwei Tumoren mit schlecht differenzierten Anteilen vor. Die papillären und follikulären Karzinome befanden sich im initialen Staging in den Tumorstadien T1 bis T4. Bei den PTC war in sieben Fällen eine lymphogene Metastasierung gegeben. Die follikulären Karzinome waren nodal negativ. Die schlecht differenzierten Karzinome befanden sich im Stadium T4, wobei eines einen nodalen Befall vorwies.

Die Gruppe der Zweittherapien setzte sich somit zusammen aus 11 (57,9%) High risk und acht (42,1%) Low risk Patienten.

4.5.2.2 Radioiod-Aktivität bei Initialtherapie

Die Höhe der I-131-Aktivität in der ablativen Radioiodtherapie wurde mit der Notwendigkeit einer Zweittherapie (n=19) korreliert. Es zeigte sich, dass 13 von 80 Patienten (16,3 %), welche mit $A < 4,0$ GBq therapiert wurden, eine Zweittherapie benötigten. Bei Patienten, welche mit $A \geq 4,0$ GBq therapiert wurden, war eine Zweittherapie in sechs von 339 Fällen (1,8 %) indiziert.

Der Anteil von Folgetherapien war somit bei niedrigen I-131-Aktivitäten signifikant höher ($p < 0,0001^a$) als bei hohen I-131-Aktivitäten (vgl. Tab. 26 und Abb. 7).

			2. RIT notwendig	
			nein	ja
Aktivität	< 4,0 GBq	n	67	13
		%	83,8	16,2
	≥ 4,0 GBq	n	333	6
		%	98,2	1,8

Tabelle 26: Initiale Therapieaktivität der Patienten mit Zweittherapie (n = 419)

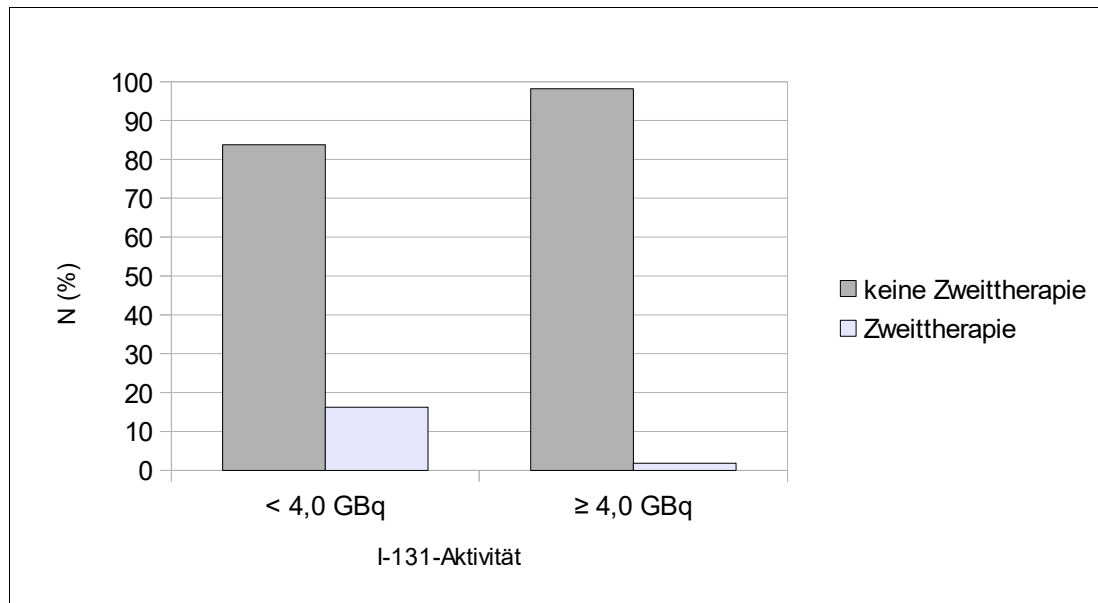


Abbildung 7: Initiale Therapieaktivität der Patienten mit Zweittherapie (n = 419)

4.5.2.3 Besonderheiten

Jene Verläufe, in denen eine zweite ablative Radioiodtherapie indiziert war, wiesen klinische und therapeutische Besonderheiten auf. Diese ließen sich in fünf Gruppen unterteilen.

(1) Initiale ablative RIT mit Aktivitäten < 2,9 GBq bei hoher Restspeicherung

Vier Patienten mit residuellem Schilddrüsengewebe erhielten eine Zweittherapie nach initialer Niedrigdosis-Therapie mit Aktivitäten < 2,9 GBq. Der Schilddrüsenuptake im initialen Radioiodtest betrug bei allen Patienten über 10 %.

(2) *Metastasierung im Verlauf*

Bei fünf Patienten wurde im Rahmen der posttherapeutischen GK-Szintigrafie eine Fernmetastasierung nachgewiesen.

(3) *Zweittherapie bei Schilddrüsenrest und negativem hTg-Spiegel*

Sechs Patienten erhielten aufgrund eines Schilddrüsenrests bei gleichzeitig negativem hTg-Spiegel eine Folgeablation. In einem Fall wurde die Zweittherapie auf Wunsch der Patientin durchgeführt.

(4) *Zweittherapie bei Schilddrüsenrest und nachweisbarem hTg*

Drei Patienten wurden bei positivem hTg und szintigrafisch gesichertem Schilddrüsenrest erneut therapiert. In einem Fall erfolgte die Zweittherapie auf Wunsch der Patientin.

(5) *Lokalrezidiv bei undifferenziertem Schilddrüsenkarzinom*

Bei einer Patientin mit anaplastischem Karzinom war aufgrund eines Lokalrezidivs mit starkem hTg-Anstieg eine Folgeablation indiziert. Sie verstarb sechs Monate später.

5. Rezidivfreies Langzeitüberleben

Zur Untersuchung des rezidivfreien Langzeitüberlebens wurden die Daten von 419 Patienten betrachtet, deren Weiterbetreuung nach ablativer RIT im Klinikum Rechts der Isar erfolge. Die statistische Auswertung wurde anhand der im Methodenteil erläuterten Kriterien vorgenommen.

Bezogen auf das Gesamtkollektiv betrug die mediane posttherapeutische Nachbeobachtungszeit $3,8 \pm 4,3$ Jahre. Die maximale Nachbeobachtungszeit lag bei 17,1 Jahren. Hohe I-131-Aktivitäten $\geq 4,0$ GBq waren allgemein mit einer signifikant höheren rezidivfreien Überlebensrate verbunden als niedrige I-131-Aktivitäten $< 4,0$ GBq ($p < 0,0001^c$). Umgekehrt war das Rezidivrisiko nach Applikation niedriger Aktivitäten signifikant höher ($p < 0,0001^e$).

5.1 Risikobezogener Outcome in der Langzeitanalyse

Das zur Analyse herangezogene Kollektiv setzte sich aus 284 Low risk Patienten und 135 High risk Patienten zusammen. In beiden Untergruppen zeigten sich nach Applikation hoher initialer I-131-Aktivitäten signifikant höhere rezidivfreie Überlebensraten (Low risk, $n=221$, $p=0,0006^c$; High risk, $n=118$, $p=0,01^c$) vgl. Tabelle 27, Abb. 8 und 9. Umgekehrt war das Rezidivrisiko nach Applikation niedriger Aktivitäten signifikant höher (Low risk, $n=63$, $p=0,0008^e$; High risk, $n=17$, $p=0,008^e$).

Die mediane Nachbeobachtungszeit nach ablativer RIT betrug bei den Low risk Patienten 3,4 a (bei $A \geq 4$ GBq) bzw. 2,8 a (bei $A < 4,0$ GBq). Die zeitliche Differenz $\Delta t = 0,6$ a zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant ($p=0,41^d$).

Bei den High risk Patienten belief sich die mediane Nachbeobachtungszeit auf 3,5 a (bei $A \geq 4$ GBq) bzw. 6,8 a (bei $A < 4,0$ GBq). Auch hier war die zeitliche Differenz $\Delta t = 3,3$ a zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant ($p=0,85^d$).

		I-131-Aktivität		P-Wert
		≥ 4,0 GBq	< 4,0 GBq	
Low risk Patienten gesamt				
Patienten, n		220	64	
Median t(Follow-up), a		3,4 (0,3 – 16,7)	2,8 (0,28 – 15,2)	0,41 ^d
Ablationsrate nach RIT		91,9%	77,8%	<0,0001 ^a
Kum. Rezidivfreies Überleben (95%-CI)				0,0006 ^c
2a		0,91 (0,85-0,94)	0,74 (0,59-0,83)	
5a		0,89 (0,83-0,93)	0,71 (0,56-0,81)	
10a		0,87 (0,81-0,92)	0,71 (0,56-0,81)	
15a		0,87 (0,81-0,92)	N/V	
High risk Patienten gesamt				
Patienten, n		119	16	
Median t(Follow-up), a		3,5 (0,24 – 17,1)	6,8 (0,29 – 14,6)	0,85 ^d
Ablationsrate nach RIT		92,4%	52,9%	0,0001 ^a
Kum. Rezidivfreies Überleben (95%-CI)				0,01 ^c
2a		0,87 (0,79-0,92)	0,53 (0,25-0,74)	
5a		0,80 (0,69-0,87)	0,53 (0,25-0,74)	
10a		0,76 (0,64-0,84)	0,53 (0,25-0,74)	
15a		0,76 (0,64-0,84)	N/V	

^a Exakter Test nach Fisher

^c Log-rank Test

^d Mann-Whitney-Test

N/V = nicht verfügbar aufgrund kürzerer
Nachbeobachtungszeit

Tabelle 27: Langzeitanalyse nach Risikoprofil

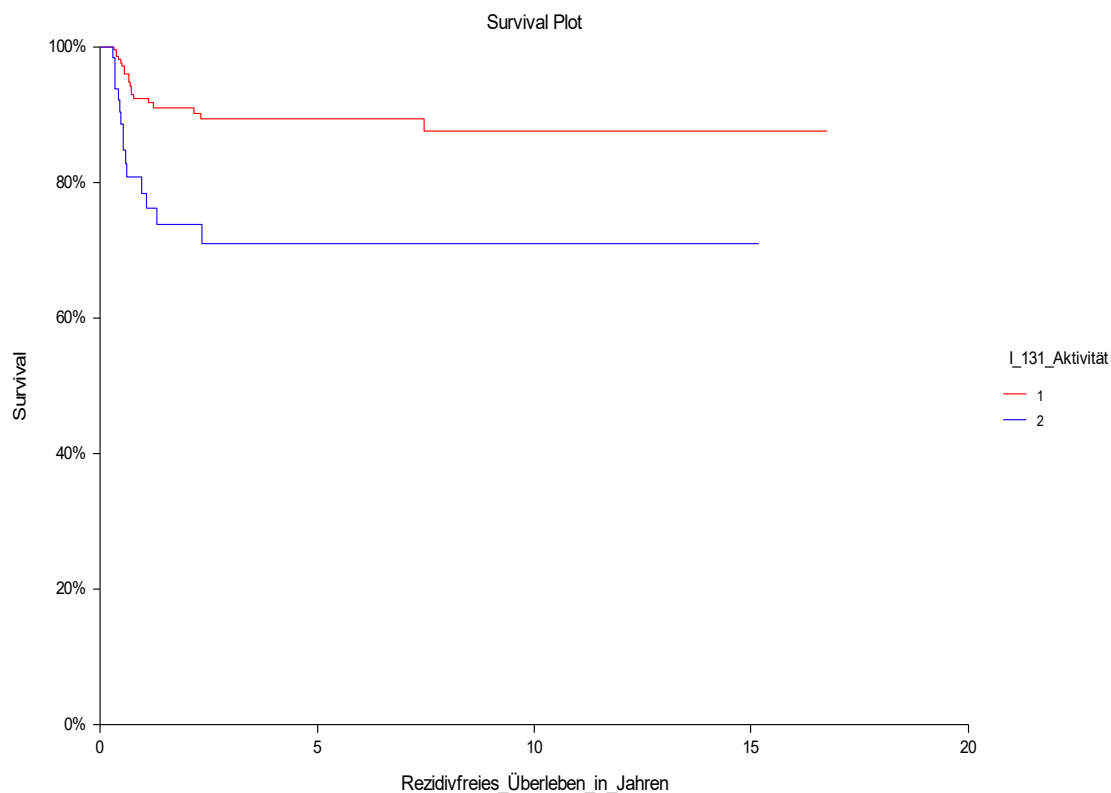


Abbildung 8: Kumulatives rezidivfreies Langzeitüberleben bei Low risk Patienten bezogen auf die I-131-Aktivität (1 \triangleq ≥ 4,0 GBq, n=221; 2 \triangleq < 4,0 GBq, n=63)

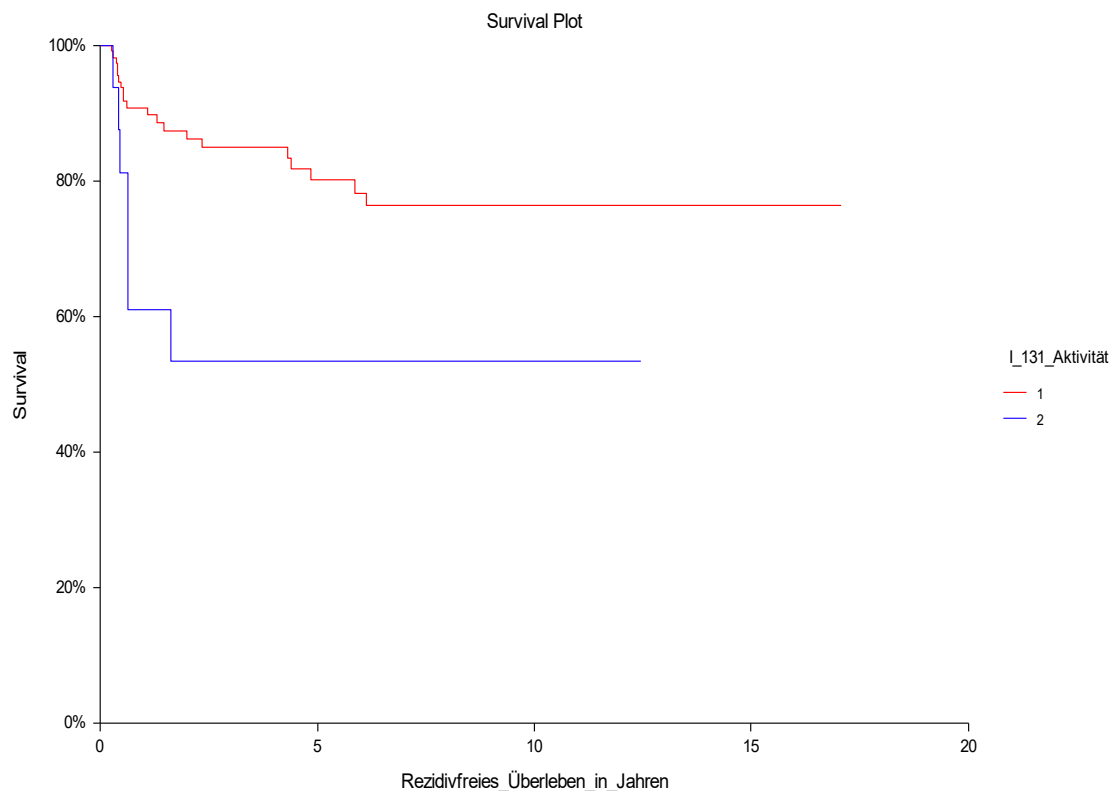


Abbildung 9: Kumulatives rezidivfreies Langzeitüberleben bei High risk Patienten bezogen auf die I-131-Aktivität (1 \triangleq $\geq 4,0$ GBq, $n=118$; 2 \triangleq $< 4,0$ GBq, $n=17$)

5.2 Altersabhängiger Outcome in der Langzeitanalyse

Gemäß Tabelle 28 erfolgte eine Auswertung der Langzeitdaten unter Berücksichtigung von Krankheitsrisiko und Patientenalter (< 45 a versus ≥ 45 a).

147 (35,1%) Patienten waren zum Zeitpunkt der ablativen Radioiodtherapie unter 45 Jahre alt. Sie wurden unterteilt in 92 (62,6%) Low risk und 55 (37,4%) High risk Patienten. In 272 (64,9%) Fällen lag das Patientenalter bei ≥ 45 Jahren, wobei es sich in dieser Gruppe um 192 (70,5%) Low risk und 80 (29,4%) High risk Patienten handelte.

Es erfolgte eine Korrelation zwischen dem Patientenalter und den assoziierten Rezidivraten. Hier zeigte sich, in Abhängigkeit vom Krankheitsrisiko, ein teils signifikanter Zusammenhang (Low risk, $p=0,02^e$; High risk, $p=0,12^e$).

Low risk Patienten

Bezogen auf die Gesamtzahl der Low risk Patienten ($n=284$) erbrachte die statistische Auswertung eine signifikant höhere Ablationsrate bei Anwendung hoher therapeutischer Aktivitäten ($p=0,005^a$). Vergleichbare Resultate zeigten sich in den altersspezifischen Untergruppen, wobei eine signifikante Überlegenheit hoher therapeutischer Aktivität nur bei Patienten ≥ 45 a ($n=192$) gezeigt werden konnte ($p<0,01^a$). Jüngere Patienten < 45 a ($n=92$) profitierten nicht signifikant von der Applikation hoher Aktivitäten.

In Bezug auf das rezidivfreie Langzeitüberleben konnte bei Patienten ≥ 45 a ebenfalls eine signifikante Überlegenheit hoher Aktivitäten nachgewiesen werden ($p<0,01^c$). Junge Low risk Patienten profitierten im prozentualen Outcome, jedoch ohne statistische Signifikanz. Vgl. Tab. 28 und Abb. 10

High risk Patienten

In der Hochrisikogruppe ($n=135$) lag bei Anwendung hoher I-131-Aktivitäten eine signifikant höhere Ablationsrate vor ($p<0,001^a$). Ähnliche Resultate zeigten sich in den altersspezifischen Subgruppen, wobei die prozentualen Unterschiede nur bei Patienten ≥ 45 a ($n=80$) eine statistische Signifikanz vorwiesen ($p>0,01^a$).

Im rezidivfreien Langzeitüberleben zeigte sich bei Patienten ≥ 45 a ebenfalls eine signifikante Überlegenheit hoher Aktivitäten ($p<0,01^d$). Junge High risk Patienten profitierten im prozentualen Outcome, jedoch ohne statistische Signifikanz. Vgl. Tab. 28 und Abb. 11.

	I-131-Aktivität		P-Wert
	≥ 4,0 GBq	< 4,0 GBq	
Low risk Patienten < 45a bei Diagnose			
Patienten, n	72	20	
Median t(Follow-up), a	3,2 (0,3 – 16,7)	2 (0,3 – 11,2)	0.32 ^d
Ablationsrate nach RIT	83,3%	80,0%	0.74 ^a
Kum. Rezidivfreies Überleben (95%-CI)			0.53 ^c
2a	0,80 (0,68-0,88)	0,75 (0,44-0,90)	
5a	0,80 (0,68-0,88)	0,75 (0,44-0,90)	
10a	0,80 (0,68-0,88)	0,75 (0,44-0,90)	
15a	0,80 (0,68-0,88)	N/V	
Low risk Patienten ≥ 45a bei Diagnose			
Patienten, n	148	44	
Median t(Follow-up), a	3,6 (0,3 – 16,3)	3,6 (0,3 – 15,2)	0.73 ^d
Ablationsrate nach RIT	96,6%	77,3%	<0.01 ^a
Kum. Rezidivfreies Überleben (95%-CI)			<0.01 ^c
2a	0,96 (0,90-0,98)	0,74 (0,57-0,85)	
5a	0,93 (0,86-0,97)	0,70 (0,52-0,82)	
10a	0,91 (0,81-0,96)	0,70 (0,52-0,82)	
15a	0,91 (0,81-0,96)	0,70 (0,52-0,82)	
High risk Patienten < 45a bei Diagnose			
Patienten, n	48	7	
Median t(Follow-up), a	3,8 (0,2 – 16,4)	9,4 (0,4 – 12,4)	0,25 ^d
Ablationsrate nach RIT	89,5%	71,4%	0.21 ^a
Kum. Rezidivfreies Überleben (95%-CI)			0.27 ^c
2a	0,88 (0,74-0,95)	0,71 (0,26-0,92)	
5a	0,88 (0,74-0,95)	0,71 (0,26-0,92)	
10a	0,88 (0,74-0,95)	0,71 (0,26-0,92)	
15a	0,88 (0,74-0,95)	N/V	
High risk Patienten ≥ 45a bei Diagnose			
Patienten, n	71	9	
Median t(Follow-up), a	3,1 (0,3 – 17,1)	4,2 (0,6 – 14,6)	0,88 ^d
Ablationsrate nach RIT	91,5%	44,4%	<0,01 ^a
Kum. Rezidivfreies Überleben (95%-CI)			<0.01 ^c
2a	0,87 (0,76-0,93)	0,38 (0,10-0,68)	
5a	0,76 (0,61-0,85)	0,38 (0,10-0,68)	
10a	0,70 (0,55-0,81)	N/V	
15a	0,70 (0,55-0,81)	N/V	

^a Exakter Test nach Fisher

^c Log-rank Test

^d Mann-Whitney-Test

N/V = nicht verfügbar aufgrund kürzerer
Nachbeobachtungszeit

Tabelle 28: Langzeitanalyse nach Altersgruppen und Risikoprofil

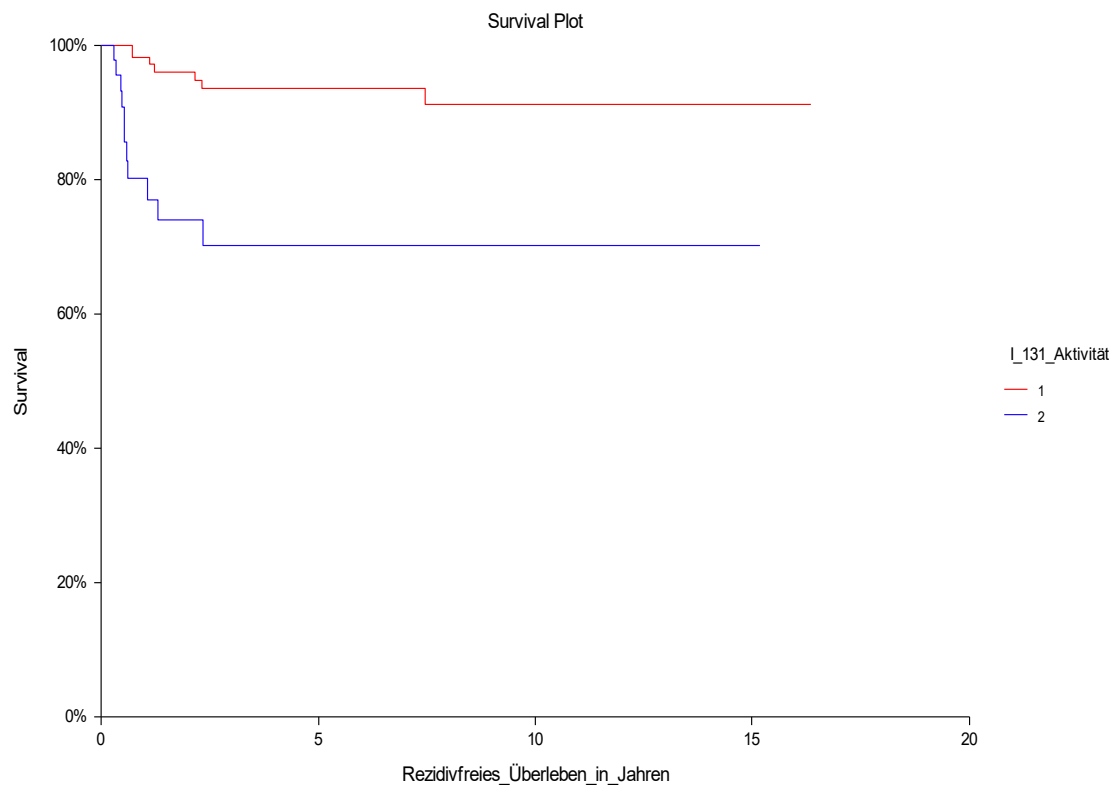


Abbildung 10: Rezidivfreies Langzeitüberleben bei Low risk Patienten ≥ 45 a bezogen auf die I-131-Aktivität (1 $\triangleq \geq 4,0$ GBq, $n=148$; 2 $\triangleq < 4,0$ GBq, $n=44$)

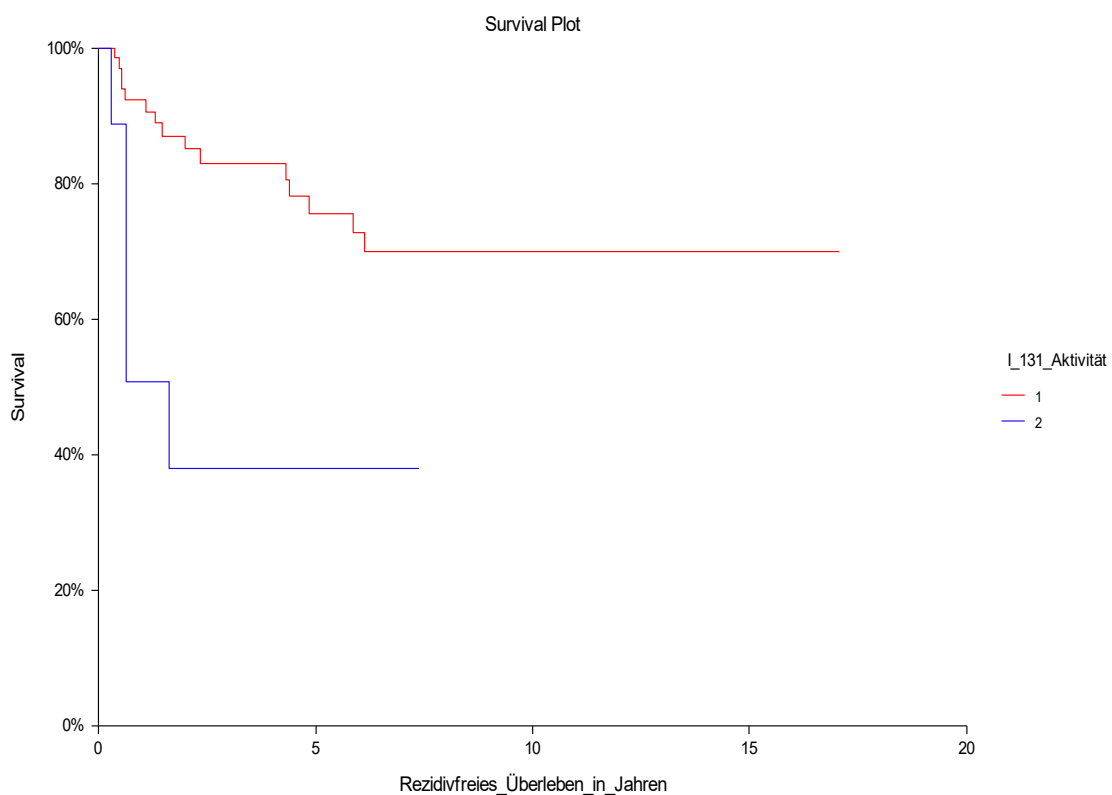


Abbildung 11: Rezidivfreies Langzeitüberleben bei High risk Patienten ≥ 45 a bezogen auf die I-131-Aktivität (1 $\triangleq \geq 4,0$ GBq, $n=71$; 2 $\triangleq < 4,0$ GBq, $n=9$)

VI. Diskussion

Schilddrüsenkarzinome sind zwar selten, gehören aber weltweit zu den häufigsten endokrinen Malignomen und machen einen Anteil von etwa 1 % an allen Krebserkrankungen aus. In Deutschland erkranken laut Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten jährlich etwa 4.390 Frauen und 1.820 Männer [73], was einem Geschlechterverhältnis von 2,4 zu 1 entspricht. Andere Artikel zur Epidemiologie von Schilddrüsenkarzinomen geben eine Verteilung von 2-3 zu 1 an [83, 94] und decken sich demnach mit dem vorliegenden Datenkollektiv (w:m = 3:1).

Bei über 60 % der Patienten trat die Erkrankung im mittleren bis hohen Lebensalter (40. bis 70. Lebensjahr) auf, wobei sich die relative Mehrheit der Karzinome zwischen dem 40. und 49. Lebensjahr manifestierte. Das durchschnittliche und mediane Alter lagen bei beiden Geschlechtern am Anfang der sechsten Lebensdekade. Dies entspricht etwa dem mittleren Erkrankungsalter für Männer (56 a) und Frauen (51 a) in Deutschland [73].

In Bezug auf die Subtypen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms zeigte sich eine inhomogene Altersverteilung. Für das papilläre Karzinom konnte das mittlere Lebensalter als bevorzugter Zeitpunkt der Erstmanifestation verifiziert werden. Gleichzeitig lag, mit 18 bis 89 Jahren, die größte Altersspanne vor. Das papilläre Karzinom war mit einem Anteil von 83,7 % der häufigste Tumor und machte laut aktueller Datenlage (65 bis 84%) [3, 55, 64], einen durchschnittlichen Anteil am Gesamtkollektiv aus. Eine lymphogene Metastasierung lag in 20 % der Fälle vor. Dieser Anteil war, verglichen mit den Ergebnissen großer Studien (33 bis 40 %), unterdurchschnittlich [12, 49].

Die Mehrheit der follikulären Karzinome trat in der achten Lebensdekade auf. Dieses Ergebnis bestätigte das bevorzugte Auftreten des Subtyps im höheren Lebensalter. Der prozentuale Anteil an allen Karzinomen betrug im vorliegenden Kollektiv 13,6 %, versus 6 bis 10 % im deutschen Datenvergleich [64]. In den USA lag der Anteil follikulärer Karzinome einer Studie zufolge sogar deutlich höher mit 25 bis 40 % [56]. Ein Lymphknotenbefall zeigte sich in knapp 3 % der Fälle. Dies ging konform mit den Angaben der Fachliteratur (< 10 %) [56].

Die ablative Radioiodtherapie mit I-131 stellt nach Thyreoidektomie das Standard-Therapieverfahren bei differenzierten, iodaviden Schilddrüsenkarzinomen dar. Sie ermöglicht eine effiziente Ablation von eventuell verbliebenem Schilddrüsen- und Karzinomgewebe, was zu einer signifikanten Senkung des Rezidivrisikos und der tumorbezogenen Sterblichkeit führen kann [83]. Für die Tumornachsorge ergeben sich Vorteile im Sinne einer verbesserten hTg Spezifität sowie einer höheren Sensitivität der GK-Szintigrafie [63].

Retrospektive Studien und Metaanalysen zeigen, dass eine Ablation mit I-131 das 10-Jahres-Risiko für ein Lokalrezidiv um 50% [18, 54] und für eine Fernmetastasierung um 3 % [76] reduzieren kann. Dies gilt insbesondere für Patienten mit hohem Krankheitsrisiko. Demnach ist laut einer multizentrischen, prospektiven Datenanalyse von Jonklaas et.al. [37] das relative Sterberisiko in den Tumorstadien III und IV ohne postoperative RIT um 43% höher als bei therapierten Patienten.

Differenzen bestehen insbesondere in Hinblick auf die adäquate Behandlung von Patienten mit niedrigem Krankheitsrisiko. Für diese Gruppe reichen die Studienergebnisse von Regimen mit niedrigen therapeutischen I-131-Aktivitäten [29, 81] bis zu einer rein auf hTg-Bestimmung und Sonografie basierenden Nachsorge ohne ablative Radioiodtherapie. Ein niedriger Thyreoglobulinspiegel nach OP kann jedoch nicht als hinreichend sicherer Ausschluss von Metastasen gelten und ist daher kein Argument für den Verzicht auf eine ablative Radioiodtherapie. Mehrere Studien wiesen trotz niedrigem postoperativem hTg-Spiegel und negativen Tg-Antikörpern in 6,3 % -12 % der Fälle iodavide (Lymphknoten-) Metastasen nach [24]. Neuere Erkenntnisse legen zudem nahe, dass auch bei Low risk Patienten eine ablative Radioiodtherapie signifikant zu einem verbesserten rezidivfreien Langzeitüberleben beiträgt [90, 91].

Auch in Bezug auf die therapeutische I-131-Aktivität liegen Kontroversen vor. Die Empfehlungen nationaler und internationaler Fachgesellschaften sowie die gegenwärtige Studienlage unterscheiden sich in einigen wichtigen Aspekten.

Die deutsche S1-Leitlinie „Radioiodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Version 4)“ der DGN [24] empfiehlt die Durchführung einer ablativen Radioiodtherapie bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen größer zehn Millimeter. Bei kleineren, papillären

Karzinomen kann sie bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren (Multifokalität, Infiltration der Schilddrüsenkapsel, histologische Varianten des papillären Schilddrüsenkarzinoms außer der follikulären Variante des PTC, geringer Differenzierungsgrad, Tumordurchmesser sechs bis zehn Millimeter, ggf. molekulargenetische Marker wie die BRAF-V600E Mutation, infiltratives Tumorwachstum, umgebende desmoplastische Fibrose, präoperativer klinischer Karzinomnachweis, Familiarität, perkutane Vorbestrahlung der Halsweichteile) [49, 50, 66] durchgeführt werden [24]. Nach totaler Thyreoidektomie ist eine Radioiodtherapie auch beim minimal invasiven, follikulären Schilddrüsenkarzinom ohne Angioinvasion möglich.

Zur Ablation empfiehlt die DGN therapeutische I-131-Aktivitäten zwischen 1 und 3,7 GBq I-131. Bei Hochrisiko-Patienten (z.B. R1- Resektion, histopathologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen, lokalem Tumorstadium pT4) werden höhere Standardaktivitäten bis 7,4 GBq I-131 nahegelegt. Alternativ kann für Blutdosen kleiner 2 Gy und/oder Herddosen größer 300 Gy eine individuelle Aktivitätsabschätzung mittels dosimetrischer Verfahren erfolgen [53]. Hinsichtlich des klinischen Outcomes existieren für dieses Verfahren jedoch keine validen klinischen Daten. Zudem besteht das Risiko der Überdosierung ohne einen therapeutischen Mehrwert zu erzielen, da die vom Tumor absorbierte Strahlendosis nicht bekannt ist [42].

Die Leitlinien der ATA (Cooper et. al., 2009) [14] und BTA (Perros et.al., 2014) [66] beschränken die absolute Indikation zur adjuvanten ablativen Radioiodtherapie auf Tumoren größer vier Zentimeter sowie auf Karzinome, welche makroskopisch das zervikale Bindegewebe infiltrieren oder Fernmetastasen vorweisen. Im Übrigen ist die Indikation unter Berücksichtigung individueller Risikofaktoren (bekannte LK-Metastasen, Alter, Grad der Invasivität, aggressiver histologischer Subtyp) zu stellen.

Für Patienten mit niedrigem Krankheitsrisiko sollten laut ATA-Guideline Aktivitäten zwischen 1,1 und 3,7 GBq verabreicht werden. Die BTA-Guideline empfiehlt in diesem Fall eine Behandlung mit 1,1 GBq I-131. Bei metastasierten Karzinomen, fortgeschrittenen Primärtumoren und aggressiveren Histologieformen können laut ATA höhere Aktivitäten zwischen 3,7 und 7,4 GBq zur Anwendung kommen. Die BTA empfiehlt in solchen Fällen eine individuelle Dosisabschätzung.

Silberstein et.al stellen in der Journal of Nuclear Medicine Guideline (3. Auflage, 2012) [87] die Indikationen zur ablativen Radioiodtherapie entsprechend der DGN-Leitlinie. Für die Behandlung von Schilddrüsenresten werden, abhängig von der Uptakemessung, Aktivitäten zwischen 1,11 und 3,7 GBq empfohlen. Zervikale oder mediastinale Lymphknoten sollten mit 5,55 – 7,4 GBq und Fernmetastasen mit 7,4 GBq behandelt werden.

Trotz divergenter Empfehlungen haben die genannten Leitlinien einen risikobezogenen Ansatz für die Indikationsstellung zur ablativen RIT gemeinsam. Bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom reicht das Rezidiv- und Sterberisiko von sehr niedrig (very low risk) bis hoch (high risk). Diese Risikogruppen werden jedoch in den gängigen Klassifikationssystemen (TNM, AMES, MACIS, EORTC, AGES) unterschiedlich definiert, was auf einen Mangel an Langzeitanalysen für alle Risikovariablen hinweist und aufgrund fehlender Vereinheitlichung zu einer inkonsistenten Studienlage beiträgt [87]. Von der BTA wird eine Einteilung auf Basis von TNM bzw. MACIS (nur PTC) vorgenommen [66]. Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin legt ihrer Klassifikation den TNM-Status zugrunde. Das betrachtete Kollektiv wurde entsprechend der DGN-Leitlinien in Low risk und High risk unterteilt, wobei M1- Patienten (von der DGN auch als High risk definiert) im Vorfeld ausgeschlossen wurden.

Die aktuelle Handlungsempfehlung der DGN führt das Erkrankungsalter nicht als mitbestimmend für die Bewertung des individuellen Krankheitsrisikos an. Im vorliegenden Kollektiv zeigte sich jedoch für Low- und High Risk Patienten > 45 Jahre ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und dem Rezidivrisiko. Auch in einer Vielzahl populationsbasierter Langzeitstudien mit großen Fallzahlen, insbesondere aus den USA, konnte das Patientenalter als ein wichtiger unabhängiger prognostischer Faktor für differenzierte Schilddrüsenkarzinome identifiziert werden [33]. Laut Mazzaferri et. al. steigt die tumorassoziierte Mortalitätsrate, unabhängig vom TNM-Status, graduell mit Beginn der fünften Lebensdekade an [54]. Die Gründe hierfür sind bislang nicht vollständig geklärt, jedoch scheint die sinkende Radioiodavidität der Thyreozyten eine entscheidende Rolle zu spielen. Somit sollte das Patientenalter als zusätzlicher, individueller Parameter in der Risikoeinschätzung und Therapieplanung Bedeutung finden.

Der prätherapeutische Radioiodtest ist ein fester Bestandteil der führenden Handlungsempfehlungen und wird im Klinikum Rechts der Isar routinemäßig mit 37 MBq I-131 durchgeführt. Er dient dem Nachweis von iod-speicherndem Schilddrüsen-/Karzinomgewebe sowie Lymphknotenmetastasen und beeinflusst somit die Wahl der therapeutischen Aktivität. Zudem erhöht der Radioiodtest die Sicherheit der Therapie, da eine Überschreitung der kritischen Blutdosis bzw. roten Knochenmarksdosis von 2 SV vermieden werden kann [24, 87]. In den Jahren 1999 bis 2002 kam bei einem Teil der Patienten das Radionuklid I-123 (185 MBq) zum Einsatz. Ab 2003 erfolgte eine vollständige Umstellung auf die I-131-Szintigrafie, da diese eine höhere Sensitivität als die I-123-Szintigrafie vorweist. Die Wahl des Radionuklids hatte keine signifikante Auswirkung auf den posttherapeutischen Outcome.

Kritiker dieser Methode befürchten ein Stunning des zu abladierten Gewebes, was zu einem geringeren Uptake der therapeutischen I-131-Dosis in der anschließenden RIT führen könnte. Diese Problematik kommt allerdings nicht zum Tragen, wenn die ablative RIT weniger als 48 Stunden nach dem Radioiodtest erfolgt [47]. Ferner kann ein Stunning vermieden werden, indem diagnostische Aktivitäten von maximal 74 MBq verabreicht werden [35]. Im vorliegenden Kollektiv wurden keine Stunningeffekte beobachtet.

Für die Ablation kamen vorwiegend I-131-Standardaktivitäten um 3,7 GBq bzw. 5,5 GBq zur Anwendung. Mehrheitlich wurde bei einem Uptake von $\leq 5\%$ die höhere therapeutische Aktivität verabreicht ($\geq 4,0$ GBq, Gruppe B), um insbesondere bei kleinen Residuen eine adäquate Herddosis für die Ablation von verbliebenem Schilddrüsengewebe zu erwirken. Das beschriebene Verfahren kam unabhängig vom individuellen Risikoprofil zum Einsatz, um im weiteren Verlauf u.a. eine erneute Strahlenexposition durch Folgetherapien zu vermeiden. Bei diagnostischen Uptakes $> 5\%$ wurden vorwiegend niedrige Aktivitäten ($< 4,0$ GBq, Gruppe A) appliziert. Diese waren aus strahlenphysikalischer Sicht (Marinelli-Formel) meist ausreichend, um bei größeren Schilddrüsenresten die gewünschte Herddosis zu erzielen.

In der posttherapeutischen GK-Szintigrafie, welche im Mittel 8,5 Monate nach RIT erfolgte, zeigte sich in Gruppe B eine signifikant höhere posttherapeutische Ablationsrate (negative GK-Szintigrafie, negatives hTg), wobei eine retrospektive Datenanalyse von Seo et. al. [84] vergleichbare Ergebnisse bei Anwendung hoher I-131-Aktivitäten vorwies. Auch in der Langzeitanalyse lag für beide Risikogruppen eine signifikant niedrigere Rezidivquote nach initialer Hochdosistherapie vor.

Die Empfehlungen der aktuellen Studien und Leitlinien tendieren jedoch allgemein zu Therapieregimen mit niedrigen I-131-Aktivitäten von maximal 3,7 GBq. Höhere Aktivitäten finden nahezu ausschließlich in der Behandlung von Lymphknoten- und Fernmetastasen Anwendung. Meist wird als Referenzpunkt zur Therapieevaluation die im Intervall von sechs bis neun Monaten nach RIT durchgeführte Nachsorgeuntersuchung herangezogen, ohne eine kritische Langzeitanalyse der Daten zu erheben. Zudem werden inhomogene Kriterien zur Definition des Therapieerfolges angeführt, wodurch eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse nur eingeschränkt gegeben ist. Aufgrund des gewählten Studiendesigns ist des weiteren eine flächendeckende Anwendbarkeit in der klinischen Praxis häufig nicht möglich.

In der vorliegenden Datenanalyse waren I-131-Aktivitäten $\geq 4,0$ GBq bei Low risk Patienten mit einer signifikant höheren Ablationsrate (91,9 %) verbunden, was u.a. an höheren Herddosen für kleine Iodspeicherherde gelegen haben kann. Ein Vergleich mit anderen Publikationen war jedoch nicht möglich, da Aktivitäten $> 3,7$ GBq mehrheitlich in der Behandlung fortgeschrittener Tumorstadien verwendet werden. Für Therapieaktivitäten < 4 GBq betrug die Ablationsrate in der Low Risk Gruppe 77,8 %, wobei eine Analyse von 41 retrospektiven Studien, 12 prospektiven Kohortenstudien und sechs randomisierten Studien vergleichbare Ergebnisse erbrachte [32].

Im folgenden Abschnitt werden zwei Abhandlungen aus dem Jahre 2012 zitiert, die deutlich höhere Ablationsraten erzielten und auf deren Resultate sich die derzeitigen Leitlinienempfehlungen zur Therapie von Low risk Patienten beziehen.

In einer von Schlumberger et. al publizierten randomisierten Studie [81] wurden 729 Low risk Patienten (T1-2, N0, N1) nach endo- oder exogener TSH-Stimulation mit Therapieaktivitäten von 1,1 GBq oder 3,7 GBq I-131 behandelt. Die Ablationsraten sechs bis 10 Monate nach RIT betrugen 91,7 % (bei 1,1 GBq) bzw. 92,9 % (bei 3,7 GBq), wobei Patienten mit Krankheitspersistenz (n=27) von der Analyse ausgeschlossen wurden. Zudem definierten die Autoren den Terminus „erfolgreiche Ablation“ nicht leitlinienkonform, sondern als unauffällige zervikale Sonografie verbunden mit einem negativen hTg-Wert nach zweimaliger rTSH-Stimulation. Eine diagnostische GK-Szintigrafie erfolgte ausschließlich bei Nachweis von Antithyreoglobulin-Antikörpern. Die in Tabelle 4, Seite 19 aufgeführten Bedingungen für den Verzicht auf eine GKS wurden damit nicht flächendeckend erfüllt. Folglich sind die Ergebnisse der Studie vor dem Hintergrund nicht detektierter (Lymphknoten-) Metastasen als kritisch zu werten.

Mallick et al. [51] untersuchten 421 Patienten in den Tumorstadien T1-3, N0, N1 (ohne T4). Es zeigten sich Erfolgsraten von 85 % (1,1 GBq) bzw. 89 % (3,7 GBq), wobei die Kriterien für eine erfolgreiche Ablation in dieser Studie leitlinienkonform definiert wurden. Die operative Versorgung vor Radioiodtherapie erfolgte jedoch ausschließlich in spezialisierten Zentren. Dies hatte zur Folge, dass im Präablationsscan bei nur 2,3% der Patienten größere Speicherherde nachgewiesen wurden.

Eine aktuelle Studie von Todica et.al aus dem Jahr 2017 verglich die Erfolgsraten von Low risk Patienten nach ablativer RIT mit Aktivitäten von 2,0 GBq (n=135) und 3,7 GBq (n=137) unter Berücksichtigung der Leitlinienkriterien für eine erfolgreiche Ablation. Es zeigten sich vergleichbare Ergebnisse von 81,5 % (2,0 GBq) und 83,9 % (3,7 GBq) in beiden Gruppen [1], was die Studienautoren dazu bewog, eine allgemeine Reduktion der therapeutischen I-131-Aktivität zu erwägen. Um diesbezüglich eine valide Empfehlung aussprechen zu können und Folgetherapien zu vermeiden, sollte jedoch zunächst anhand von Langzeitdaten die Rezidivwahrscheinlichkeit ermittelt werden.

High risk Patienten mit ausgedehnter lokaler Invasion oder lateralen Lymphknotenmetastasen haben, insbesondere nach Überschreiten des 45. Lebensjahres, eine deutlich niedrigere Lebenserwartung als Patienten in früheren Tumorstadien [89]. Daher bewährt sich in dieser Patientengruppe die Anwendung hoher I-131-Aktivitäten von 5,55 bis 7,4 GBq, um eine effektive Senkung der Rezidivrate und eine Verlängerung der Überlebenszeit zu erlangen. Zudem werden persistierende Tumorresiduen frühzeitig detektiert und in der Konsequenz ggf. eine erneute chirurgische Intervention veranlasst [63]. Im posttherapeutischen Outcome konnte die vorliegende Analyse einen signifikanten Benefit für die Anwendung hoher I-131-Aktivitäten (92,4 % Gruppe B vs. 52,9 % Gruppe A) zeigen. Niedrige Aktivitäten wurden vorrangig bei Vorliegen eines großen iodsensitiven Schilddrüsen-/ Karzinomvolumens appliziert.

Neben dem individuellen Krankheitsrisiko gilt der postoperative hTg-Spiegel, in Abwesenheit von Tg-AK, als valider prognostischer Parameter und sollte die Wahl der therapeutischen I-131-Aktivität mitbestimmen [39]. Insbesondere bei niedrig positivem hTg sind bevorzugt hohe empirische Aktivitäten um 5,55 GBq zu verabreichen, da auf diese Weise im Postablationsscan eine möglichst sichere Darstellung von bisher nicht

diagnostizierten Läsionen erzielt werden kann. Dies gelingt gemäß einer Zusammenschau mehrerer Studien in etwa 50 % der Fälle [48,86]. Zudem korrelieren niedrige therapeutische Aktivitäten häufiger mit einem grenzwertigen hTg-Spiegel im Follow up als hohe Standardaktivitäten [24].

Der Thyreoglobulin-Spiegel ist überdies für die Nutzen-Risiko-Abwägung einer Zweittherapie von Bedeutung. Eine umfangreiche Beobachtungsstudie von Robbins et.al. zeigte, dass bei einem messbaren hTg-Spiegel bis 1 ng/ml iod-speichernde Metastasen auftreten können [71]. Diese These wird durch die vorliegenden Daten bestätigt, da bei etwa 8% der Patienten mit unauffälligem Labor ein positiver szintigrafischer Befund erhoben wurde. In solchen Fällen erfolgte daher in der Regel eine Folgetherapie. Umgekehrt wurde bei einem Teil der Patienten mit negativem Scan und erhöhtem hTg auf eine Zweittherapie verzichtet, da es unter kontinuierlicher TSH-Suppression zu einer spontanen Normalisierung des Wertes kam.

In Anbetracht dieser Erkenntnisse sollte die Tumornachsorge nach RIT stets eine zervikale Sonografie, laborchemische hTg-Bestimmung sowie eine GK-Szintigrafie beinhalten. Insbesondere auf die Messung des residuellen I-131-Uptakes kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse nicht verzichtet werden. Dennoch erscheint eine Therapieevaluation nach 6-12 Monaten gerade bei Low risk Patienten verfrüht, da ein spontaner hTg-Abfall auch über einen bedeutend längeren Zeitraum eintreten kann [26, 90].

Der Dissens in der Anwendung hoher therapeutischer I-131-Aktivitäten ist primär auf einen Mangel valider Langzeitstudien zurückzuführen, welche auf harten prognostischen Endpunkten wie tumorassoziierten Rezidiv- und Sterberaten beruhen [90]. Aufgrund der Komplexität dieser prospektiven Analysen wird der Behandlungserfolg vordergründig anhand von Ablationsraten in der posttherapeutischen GK-Szintigrafie ermittelt. Dabei werden unterschiedliche Definitionen für eine erfolgreiche Ablation herangezogen, was zu einer eingeschränkten Vergleichbarkeit der Ergebnisse führt. Studien haben gezeigt, dass bei Anwendung weicher Kriterien hohe Ablationsraten um 90 % [1, 51, 81] möglich sind. Härtere Kriterien führen hingegen zu deutlich schlechteren Resultaten [9, 32, 91], was in der vorliegende Arbeit bestätigt werden konnte (Ablationsrate für $A < 4,0 \text{ GBq}$ = 72,5 %).

Die Ergebnisse sprechen in einigen Aspekten gegen die Anwendung niedriger I-131-Aktivitäten in der Ersttherapie. Unabhängig vom Risikoprofil waren Ablationsrate und rezidivfreies Langzeitüberleben in Gruppe B ($A \geq 4,0$ GBq) signifikant höher als in Gruppe A ($A < 4,0$ GBq). Selbiges traf auf die risikobezogenen Rezidivraten älterer Low risk und High risk Patienten (≥ 45 a) zu.

Low risk Patienten <45 a profitierten zwar im prozentualen Outcome von der Applikation hoher Aktivitäten, aber es lag keine statistische Signifikanz der Daten vor. Ursächlich hierfür war womöglich die kurze mediane Nachbeobachtungszeit von 3,2 Jahren. Eine Studie von Verburg et. al. konnte zeigen, dass Abweichungen im Behandlungserfolg insbesondere bei Low risk Patienten oft nach einer langen Zeitspanne von 10 bis 15 Jahren auftreten und erst dann altersunabhängig eine Therapie mit hohen I-131-Aktivitäten nahelegen [90]. Diese These kongruiert mit einer älteren Metaanalyse, in welcher signifikante Unterschiede bei Rezidivraten und/oder neu aufgetretene Metastasen ebenfalls nach längeren Nachbeobachtungszeiten (> 10 Jahre) in Erscheinung traten [76]. Umgekehrt waren in einer aktuellen Studie von Castagna et. al. bei Patienten mit mittlerem Krankheitsrisiko und kürzeren medianen Nachbeobachtungszeiten bisweilen keine aktivitätsabhängigen Unterschiede in der tumorassoziierten Mortalitätsrate nachweisbar [10]

Die vorliegende Arbeit liefert wesentliche klinische Hinweise für die adjuvante Radioiodtherapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome, da sowohl die posttherapeutische Ablationsrate als auch das rezidivfreie Langzeitüberleben von der Höhe der applizierten I-131-Aktivität abhängen. Folglich muss der Effekt niedriger vs. hoher therapeutischer Aktivitäten anhand beider Faktoren evaluiert werden. Diese Beobachtung ist auch in Bezug auf die kumulative Radioiodaktivität und damit verbundene, potentielle Nebenwirkungen von I-131 relevant. Mehrere Studien zeigten vorwiegend ab 7,4 GBq eine Korrelation mit dem Grad passagerer/dauerhafter Dysfunktionen der Kopfspeicheldrüsen sowie dem Auftreten von Sekundärmalignomen [77, 87]. Daher sollte der Fokus nicht allein auf eine möglichst niedrigen Strahlendosis bei Ersttherapie, sondern darüber hinaus auf die mögliche Erfordernis von Folgetherapien gelegt werden.

In Hinblick auf den posttherapeutischen Outcome wird die Aussagekraft der vorliegenden Daten möglicherweise durch divergente Fallzahlen in den Gruppen A ($n=80$) und B ($n=339$) gemindert. Auch die Unterteilung in Alters- und Risikogruppen könnte Einfluss auf

die Validität der Langzeit-Rezidivraten genommen haben. Analysen zufolge ist die Art der TSH-Stimulation (endogen vs. rTSH) potentiell für das Ergebnis der GK-Szintigrafie von Bedeutung [61, 70], wobei diesbezüglich in den vorliegenden Daten keine Signifikanz vorlag. Dennoch wurde in der Nachsorge der Fokus auf den I-131-Uptake sowie die laborchemische Bestimmung des Thyreoglobulinspiegels gelegt und die Ablationsrate anhand beider Faktoren ermittelt.

Über die genannten Punkte hinaus können unbekannte oder nicht kontrollierbare Faktoren wie individuelle Behandlungspräferenzen bei wechselndem Klinikpersonal die Studie beeinflusst haben. Womöglich hatten inhomogene operative Qualitätsstandards einen Effekt auf den therapeutischen Outcome des Kollektivs. Die Zuweisung der Nuklearmedizinischen Klinik Rechts der Isar waren in rund 40 % der Fälle allgemein chirurgische Abteilungen im ländlichen Raum. Der prozentuale Anteil aus Schilddrüsenzentren (Martha Maria Krankenhaus, Maria-Theresia Klinik, Klinikum RDI, Dritter Orden, Bogenhausen) belief sich auf rund 60 %. Somit könnte die Größe des postoperativen Schilddrüsenrests bzw. das Ausmaß der Resektion Einfluss auf die Zahl der benötigten Radioiodtherapien und die kumulative I-131-Aktivität genommen haben [90]. Für dieses Argument spricht die signifikante Korrelation des prätherapeutischen Schilddrüsenuptakes mit der Ablationsrate in der GK-Szintigrafie. Die Qualität der operativen Technik ist daher als wichtiger prognostischer Faktor für den weiteren Behandlungsverlauf zu betrachten.

Neben wirtschaftlichen Aspekten wie Kosteneinsparungen durch Folgetherapien, stationäre Aufenthalte, diagnostische Untersuchungen etc. muss insbesondere die Lebensqualität des Patienten für das ärztliche Handeln eine entscheidende Rolle spielen. Dabei sind spezifische Belastungen und Ängste, die maligne Erkrankungen mit sich bringen, Einschränkungen des Patienten durch stationäre Aufenthalte, sowie Unsicherheiten hinsichtlich des dauerhaften Therapieerfolges, zu beachten. Wenngleich das subjektive Krankheitsgefühl von Patienten mit Schilddrüsenkrebs verglichen mit anderen Malignomen in der Regel gering ist, sollte das primäre Ziel in einer Optimierung therapeutischer Maßnahmen und einer Minimierung von Nebenwirkungen liegen.

VII. Zusammenfassung

Die postoperative Durchführung einer ablativen Radioiodtherapie trägt wesentlich zur guten Langzeitprognose des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms bei. In Hinblick auf die adäquate I-131-Aktivität bestehen jedoch, insbesondere in der Behandlung von Low risk Tumoren, Kontroversen. Gemäß aktueller Leitlinien ist grundsätzlich eine individualisierte und risikoadaptierte Therapie mit niedrigen Aktivitäten zwischen 1,1 und 3,7 GBq zu befürworten. Allerdings wurden für diese Guidelines mehrheitlich Ergebnisse von Studien herangezogen, welche allein auf der Bewertung posttherapeutischer Ablationsraten basieren. Ein nachhaltiges Behandlungskonzept sollte sich jedoch vorrangig auf Rezidivquoten und tumorassoziierte Sterberaten in Langzeitanalysen stützen, da Unterschiede im posttherapeutischen Outcome speziell bei Low risk Patienten auch nach einer langen Zeitspanne von 10 bis 15 Jahren in Erscheinung treten können.

Für die Ermittlung des Therapieerfolges ist eine simultane Evaluation von GK-Szintigrafie, hTg und klinischer/sonografischer Untersuchung zu empfehlen, um die Zahl nicht detektierter Rezidive zu minimieren. Eine Tumornachsorge mit alleiniger hTg-Bestimmung und Verzicht auf eine GK-Szintigrafie kann in Anbetracht der vorliegenden Ergebnisse nicht befürwortet werden. Dennoch erscheint eine Therapieevaluation nach 6-12 Monaten gerade bei Low risk Patienten verfrüht, da ein spontaner hTg-Abfall unter TSH-Suppression auch über einen bedeutend längeren Zeitraum eintreten kann.

In der vorliegenden Analyse konnte das Alter bei Diagnosestellung als wichtiger patientenbezogenen Risikofaktor bestätigt werden und sollte daher in der Therapieplanung flächendeckend Beachtung finden. Für die primären Endpunkte, posttherapeutische Ablationsrate sowie Langzeitoutcome, legte die Arbeit eine signifikante Überlegenheit hoher I-131-Aktivitäten $\geq 4,0$ GBq dar. Dies traf im Besonderen auf High risk und Low risk Patienten zu, die zum Zeitpunkt der Therapie älter als 45 Jahre waren. Bei Patienten unter 40 Jahren wiesen die Daten im prozentualen Outcome ebenfalls auf einen Nutzen hoher Aktivitäten hin. Aufgrund fehlender statistischer Signifikanz sollten für diese Patientengruppe jedoch weitere Langzeitanalysen mit größeren Fallzahlen erfolgen.

VIII. Anhang

1. Literaturverzeichnis

1. A T, al e Effectiveness of Reduced Radioiodine Activity for Thyroid Remnant Ablation after Total Thyroidectomy in Patients with Low to Intermediate Risk Diff... - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29533416>. Zugriffen: 16. Oktober 2018
2. Ahmadi N, Grewal A, Davidson BJ (2011) Patterns of cervical lymph node metastases in primary and recurrent papillary thyroid cancer. *Journal of oncology* 2011:735678. doi:10.1155/2011/735678
3. Ain KB (1995) Papillary thyroid carcinoma. Etiology, assessment, and therapy. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 24(4):711–760
4. Ain KB (2015) Radioiodine-remnant ablation in low-risk differentiated thyroid cancer: pros. *Endocrine*. doi:10.1007/s12020-015-0668-9
5. Alzahrani AS, Mohamed G, Al Shammery A, Aldasouqi S, Abdal Salam S, Shoukri M (2005) Long-term course and predictive factors of elevated serum thyroglobulin and negative diagnostic radioiodine whole body scan in differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 28(6):540–546
6. Bilimoria KY, Zanooco K, Sturgeon C (2008) Impact of surgical treatment on outcomes for papillary thyroid cancer. *Adv Surg* 42:1–12
7. Blum M (2010) Sonography in the patients with thyroid cancer
8. Bockisch A, Brandt-Mainz K, Görges R. (1997) Dosiskonzepte und Dosimetrie bei der Radioiodtherapie benigner Schilddrüsenerkrankungen. *Der Nuklearmediziner* (5, 20):315–322
9. Castagna MG, Maino F, Cipri C, Belardini V, Theodoropoulou A, Cevenini G, Pacini F (2011) Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 165(3):441–446. doi:10.1530/EJE-11-0466
10. Castagna MG, Cevenini G, Theodoropoulou A, Maino F, Memmo S, Claudia C, Belardini V, Brianzoni E, Pacini F (2013) Post-surgical thyroid ablation with low or high radioiodine activities results in similar outcomes in intermediate risk differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 169(1):23–29. doi:10.1530/EJE-12-0954
11. Cholewinski SP, Yoo KS, Klieger PS, O'Mara RE (2000) Absence of Thyroid Stunning After Diagnostic Whole-Body Scanning with 185 MBq ¹³¹I. *J Nucl Med* 41(7):1198–

12. Chow SM, Law SC, Au SK, Leung TW, Chan PT, Mendenhall WM, Lau WH (2002) Differentiated thyroid carcinoma. comparison between papillary and follicular carcinoma in a single institute. *Head & neck* 24(7):670–677. doi:10.1002/hed.10080
13. Cobin RH, Gharib H, Bergman DA, Clark OH, Cooper DS, Daniels GH, Dickey RA, Duick DS, Garber JR, Hay ID, Kukora JS, Lando HM, Schorr AB, Zeiger MA (2001) AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice. management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 7(3):202–220
14. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Hauger BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM (2009) Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 19(11):1167–1214. doi:10.1089/thy.2009.0110
15. Davies L, Welch HG (2006) Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 295(18):2164–2167. doi:10.1001/jama.295.18.2164
16. Dean DS, Hay ID (2000) Prognostic indicators in differentiated thyroid carcinoma. *Cancer Control* 7(3):229–239
17. Dean, D., Gharib, H. (2010) *Fine-Needle Aspiration Biopsy of the Thyroid Gland*
18. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH (1990) Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 71(2):414–424
19. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. (2004) Tumors of the thyroid and parathyroid. *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs*. Lyon: IARC Press
20. Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (2012) Operative Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/088-002l_S2k_Maligne_Schilddruesenerkrankungen_Operative_Therapie_2012-verlaengert.pdf. Zugegriffen: 08. Juni 2017
21. Dietlein M, Dressler J, Eschner W, Grünwald F, Lassmann M, Leisner B, Luster M, Reiners C, Schicha H, Schober O (2007) Verfahrensanweisung für die Iod-131 Ganzkörper-Szintigraphie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Version 3)
22. Dietlein M, Dressler J, Eschner W, Lassmann M, Leisner B, Reiners C, Schicha H

(2007) Verfahrensanweisung zum Radioiodtest (Version 3)

23. Dietlein M, Dressler J, Eschner W, Grünwald F, Lassmann M, Leisner B, Luster M, Moser E, Reiners C, Schicha H, Schober O (2007) Verfahrensanweisung zur Radioiodtherapie (RIT) beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom
24. Dietlein M, Eschner W, Grünwald F, Lassmann M, Verburg FA, Luster M (2015) DGN Handlungsempfehlung (S1 Leitlinie) zur Radioiodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Version 4). http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/031-002I_S1_Radioiodtherapie_differenziertes_Schilddruesenkarziom_2015-10.pdf
25. Dobert N, Menzel C, Oeschger S, Grünwald F (2004) Differentiated thyroid carcinoma. the new UICC 6th edition TNM classification system in a retrospective analysis of 169 patients. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 14(1):65–70. doi:10.1089/105072504322783867
26. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, Caillou B, Ricard M, Lombroso JD, Vathaire F de, Schlumberger M (2006) Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 91(8):2892–2899. doi:10.1210/jc.2005-2838
27. GeKiD (2016) Atlas der Krebsinzidenz und Krebsmortalität. http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/Ergebnisse%20GEKID%20Atlas%20Deutschland_2016.pdf. Zugegriffen: 06. Juni 2017
28. Geworski L, Lottes G, Reiners Chr, Schober O. (2003) Empfehlungen zur Qualitätskontrolle in der Nuklearmedizin – Klinik und Messtechnik. Schattauer, Stuttgart, New York
29. Goldsmith SJ (2011) To ablate or not to ablate: issues and evidence involved in 131I ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Semin Nucl Med* 41(2):96–104. doi:10.1053/j.semnuclmed.2010.11.002
30. Gramza A, Schuff KG (2009) Recombinant human thyroid stimulating hormone in 2008: focus on thyroid cancer management. *Onco Targets Ther* 1:87–101
31. Greco A, Borrello MG, Miranda C, Degl'Innocenti D, Pierotti MA (2009) Molecular pathology of differentiated thyroid cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 53(5):440–453
32. Hackshaw A, Harmer C, Mallick U, Haq M, Franklyn JA (2007) 131I activity for remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer. A systematic review. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 92(1):28–38. doi:10.1210/jc.2006-1345
33. Haymart MR (2009) Understanding the relationship between age and thyroid cancer.

34. Hedinger, Chr., Williams, E.D., Sobin, L.H. (1988) Histological Typing of Thyroid Tumors. Springer Verlag Berlin
35. Hurley JR (2000) Management of thyroid cancer: radioiodine ablation, "stunning," and treatment of thyroglobulin-positive, (131)I scan-negative patients. *Endocr Pract* 6(5):401–406. doi:10.4158/EP.6.5.401
36. Ito Y, Higashiyama T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A (2007) Risk factors for recurrence to the lymph node in papillary thyroid carcinoma patients without preoperatively detectable lateral node metastasis. validity of prophylactic modified radical neck dissection. *World journal of surgery* 31(11):2085–2091. doi:10.1007/s00268-007-9224-y
37. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, Cooper DS, Haugen BR, Ladenson PW, Magner J, Robbins J, Ross DS, Skarulis M, Maxon HR, Sherman SI (2006) Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 16(12):1229–1242. doi:10.1089/thy.2006.16.1229
38. Kemmer W, Mychalczak H. (2003) Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin 2002, 5. Aufl. H. Hoffmann Verlag, Berlin
39. Kim TY, Kim WB, Kim ES, Ryu JS, Yeo JS, Kim SC, Hong SJ, Shong YK (2005) Serum thyroglobulin levels at the time of 131I remnant ablation just after thyroidectomy are useful for early prediction of clinical recurrence in low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 90(3):1440–1445. doi:10.1210/jc.2004-1771
40. Koch W, Knesewitsch P, Tatsch K, Hahn K (2003) Stunningeffekte bei der Radioiodtherapie des Schilddrüsenkarzinoms: Existenz, klinische Auswirkungen und Auswege. *Nuklearmedizin* 42(1):10–14
41. Lang BH, Lo CY (2010) Technological innovations in surgical approach for thyroid cancer. *Journal of oncology* 2010. doi:10.1155/2010/490719
42. Lassmann M, Reiners C, Luster M (2010) Dosimetry and thyroid cancer. the individual dosage of radioiodine. *Endocr Relat Cancer* 17(3):R161-72. doi:10.1677/ERC-10-0071
43. Leboulleux S, Girard E, Rose M, Travagli JP, Sabbah N, Caillou B, Hartl DM, Lassau N, Baudin E, Schlumberger M (2007) Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 92(9):3590–3594. doi:10.1210/jc.2007-0444

44. Lee JW, Lee SM, Koh GP, Lee DH (2011) The comparison of (131)I whole-body scans on the third and tenth day after (131)I therapy in patients with well-differentiated thyroid cancer: preliminary report. *Ann Nucl Med* 25(6):439–446. doi:10.1007/s12149-011-0486-y
45. Lehnert H (Hrsg) (2010) *Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel*, 3. Aufl. THIEME, s.l.
46. Lo C, Chan W, Lam K, Wan K (2005) Follicular Thyroid Carcinoma. *Annals of Surgery* 242(5):708–715. doi:10.1097/01.sla.0000186421.30982.d2
47. M H (2015) To Avoid Stunning, Give Treatment Doses of Radioiodine-131 within Three Days after Completing the Diagnostic Scan or Wait Seven Days. Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA. <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ct.2015%3B27.341-343>. Zugegriffen: 15. Oktober 2018
48. Ma C, Xie J, Kuang A (2005) Is empiric 131I therapy justified for patients with positive thyroglobulin and negative 131I whole-body scanning results? *J Nucl Med* 46(7):1164–1170
49. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H (2005) The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 103(11):2269–2273. doi:10.1002/cncr.21055
50. Malandrino P, Pellegriti G, Attard M, Violi MA, Giordano C, Sciacca L, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R (2013) Papillary thyroid microcarcinomas: a comparative study of the characteristics and risk factors at presentation in two cancer registries. *J Clin Endocrinol Metab* 98(4):1427–1434. doi:10.1210/jc.2012-3728
51. Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, Nicol A, Clark PM, Farnell K, McCready R, Smellie J, Franklyn JA, John R, Nutting CM, Newbold K, Lemon C, Gerrard G, Abdel-Hamid A, Hardman J, Macias E, Roques T, Whitaker S, Vijayan R, Alvarez P, Beare S, Forsyth S, Kadalayil L, Hackshaw A (2012) Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med* 366(18):1674–1685. doi:10.1056/NEJMoa1109589
52. MARINELLI LD, QUIMBY EH, HINE GJ (1948) Dosage determination with radioactive isotopes; biological considerations and practical applications. *Nucleonics* 2(5 Pt 1):44–49
53. Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, Kereiakes JG, Chen IW, Sperling MI, Saenger EL (1983) Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine

therapy for thyroid cancer. N Engl J Med 309(16):937–941.
doi:10.1056/NEJM198310203091601

54. Mazzaferri EL, Kloos RT (2001) Clinical review 128. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 86(4):1447–1463
55. McCONAHEY WM, HAY ID, WOOLNER LB, van HEERDEN JA, TAYLOR WF (1986) Papillary Thyroid Cancer Treated at the Mayo Clinic, 1946 Through 1970. Initial Manifestations, Pathologic Findings, Therapy, and Outcome. Mayo Clinic Proceedings 61(12):978–996. doi:10.1016/S0025-6196(12)62641-X
56. McHenry CR, Phitayakorn R (2011) Follicular adenoma and carcinoma of the thyroid gland. The oncologist 16(5):585–593. doi:10.1634/theoncologist.2010-0405
57. Mehta CR, Patel NR (1986) ALGORITHM 643. FEXACT: a FORTRAN subroutine for Fisher's exact test on unordered $r \times c$ contingency tables. ACM Trans. Math. Softw. 12(2):154–161. doi:10.1145/6497.214326
58. Meller B, Hof K von, Genina E, Deisting W, Meller J, Richter E, Baehre M (2005) Diagnostische ^{123}I - und ^{131}I -Aktivitäten sowie Radioiodtherapie: Auswirkungen auf die Uriniodausscheidung von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom. Nuklearmedizin Archive 44(6):243–248
59. Miccoli P, Minuto MN, Berti P, Materazzi G (2009) Update on the diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer. Q J Nucl Med Mol Imaging 53(5):465–472
60. Morganti S, Ceda GP, Saccani M, Milli B, Ugolotti D, Prampolini R, Maggio M, Valenti G, Ceresini G (2005) Thyroid disease in the elderly. sex-related differences in clinical expression. J Endocrinol Invest 28(11 Suppl Proceedings):101–104
61. Muller V, Bohuslavizki KH, Klutmann S, Clausen M (2002) Value of recombinant human thyrotropin in high-dose radioiodine therapy. a case report. J Nucl Med Technol 30(4):185–188
62. Pace L, Nicolai E, Klain M, Salvatore M (2009) Diagnostic value of FDG PET/CT imaging. Q J Nucl Med Mol Imaging 53(5):503–512
63. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W (2006) European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies 154(6):787–803. doi:10.1530/eje.1.02158
64. Paschke R, Lincke T, Müller SP, Kreissl MC, Dralle H, Fassnacht M (2015) The Treatment of Well-Differentiated Thyroid Carcinoma. Dtsch Arztebl Int 112(26):452–

458. doi:10.3238/arztebl.2015.0452

65. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R (2013) Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol* 2013:965212. doi:10.1155/2013/965212
66. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, Gilbert J, Harrison B, Johnson SJ, Giles TE, Moss L, Lewington V, Newbold K, Taylor J, Thakker RV, Watkinson J, Williams GR (2014) Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 81 Suppl 1:1–122. doi:10.1111/cen.12515
67. Postgård P, Himmelman J, Lindencrona U, Bhogal N, Wiberg D, Berg G, Jansson S, Nyström E, Forssell-Aronsson E, Nilsson M (2002) Stunning of iodide transport by (131)I irradiation in cultured thyroid epithelial cells. *J Nucl Med* 43(6):828–834
68. Rahbari R, Zhang L, Kebebew E (2010) Thyroid cancer gender disparity. *Future Oncol* 6(11):1771–1779. doi:10.2217/fon.10.127
69. Ravichandran R, Al Balushi N (2016) Radioactive (131)Iodine Body Burden and Blood Dose Estimates in Treatment for Differentiated Thyroid Cancer by External Probe Counting. *World J Nucl Med* 15(3):153–160. doi:10.4103/1450-1147.174701
70. Robbins RJ, Voelker E, Wang W, Macapinlac HA, Larson SM (2000) Compassionate use of recombinant human thyrotropin to facilitate radioiodine therapy. case report and review of literature. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 6(6):460–464
71. Robbins RJ, Larson SM, Sinha N, Shaha A, Divgi C, Pentlow KS, Ghossein R, Tuttle RM (2002) A retrospective review of the effectiveness of recombinant human TSH as a preparation for radioiodine thyroid remnant ablation. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 43(11):1482–1488
72. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, Tuttle RM, Drucker W, Larson SM (2006) Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 91(2):498–505. doi:10.1210/jc.2005-1534
73. Robert Koch-Institut Ge (2015) Krebs in Deutschland 2011/2012. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Berlin
74. Rosario PW, Calsolari MR (2013) Salivary and lacrimal gland dysfunction after remnant ablation with radioactive iodine in patients with differentiated thyroid carcinoma prepared with recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 23(5):617–619. doi:10.1089/thy.2012.0050

75. Sathekge MM, Mageza RB, Muthuphei MN, Modiba MC, Clauss RC (2001) Evaluation of thyroid nodules with technetium-99m MIBI and technetium-99m pertechnetate. *Head Neck* 23(4):305–310
76. Sawka AM, Brierley JD, Tsang RW, Thabane L, Rotstein L, Gafni A, Straus S, Goldstein DP (2008) An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 37(2):457-80, x. doi:10.1016/j.ecl.2008.02.007
77. Sawka AM, Thabane L, Parlea L, Ibrahim-Zada I, Tsang RW, Brierley JD, Straus S, Ezzat S, Goldstein DP (2009) Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 19(5):451–457. doi:10.1089/thy.2008.0392
78. Schaffler A (2010) Hormone replacement after thyroid and parathyroid surgery. *Dtsch Arztebl Int* 107(47):827–834. doi:10.3238/arztebl.2010.0827
79. Schicha H SO (2007) *Nuklearmedizin. Basiswissen und klinische Anwendung.*, 6. Aufl, 147-152. Schattauer, Stuttgart, New York
80. Schlumberger M, Pacini F, Wiersinga WM, Toft A, Smit JW, Sanchez Franco F, Lind P, Limbert E, Jarzab B, Jamar F, Duntas L, Cohen O, Berg G (2004) Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma. a European perspective in clinical practice. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 151(5):539–548
81. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, Bardet S, Leenhardt L, Bastie D, Schvartz C, Vera P, Morel O, Benisvy D, Bournaud C, Bonichon F, Dejax C, Toubert ME, Leboulleux S, Ricard M, Benhamou E, Tumeurs de la Thyroïde Refractaires Network for the Essai Stimulation Ablation Equivalence, Trial (2012) Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *The New England journal of medicine* 366(18):1663–1673. doi:10.1056/NEJMoa1108586
82. Schluter B, Bohuslavizki KH, Beyer W, Plotkin M, Buchert R, Clausen M (2001) Impact of FDG PET on patients with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and negative ¹³¹I scan. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 42(1):71–76
83. Sciuto R, Romano L, Rea S, Marandino F, Sperduti I, Maini CL (2009) Natural history and clinical outcome of differentiated thyroid carcinoma. a retrospective analysis of 1503 patients treated at a single institution. *Ann Oncol* 20(10):1728–1735. doi:10.1093/annonc/mdp050

84. Seo YY, O JH, Na SJ, Kim SH, Park YH (2009) Early outcome of I-131 ablation in differentiated thyroid cancer. 100mCi versus 150mCi. J NUCL MED MEETING ABSTRACTS 50(2_MeetingAbstracts):155-
85. Shaha AR (2007) TNM classification of thyroid carcinoma. World journal of surgery 31(5):879–887. doi:10.1007/s00268-006-0864-0
86. Silberstein EB (2011) The problem of the patient with thyroglobulin elevation but negative iodine scintigraphy: the TENIS syndrome. Semin Nucl Med 41(2):113–120. doi:10.1053/j.semnuclmed.2010.10.002
87. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Clarke SEM, Divgi C, Gelfand MJ, Goldsmith SJ, Jadvar H, Marcus CS, Martin WH, Parker JA, Royal HD, Sarkar SD, Stabin M, Waxman AD (2012) The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with 131I 3.0. J Nucl Med 53(10):1633–1651. doi:10.2967/jnumed.112.105148
88. Verburg FA, Mader U, Luster M, Reiners C (2009) Histology does not influence prognosis in differentiated thyroid carcinoma when accounting for age, tumour diameter, invasive growth and metastases. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies 160(4):619–624. doi:10.1530/EJE-08-0805
89. Verburg FA, Mäder U, Tanase K, Thies E, Diessl S, Buck AK, Luster M, Reiners C (2013) Life expectancy is reduced in differentiated thyroid cancer patients ≥ 45 years old with extensive local tumor invasion, lateral lymph node, or distant metastases at diagnosis and normal in all other DTC patients. J Clin Endocrinol Metab 98(1):172–180. doi:10.1210/jc.2012-2458
90. Verburg FA, Mäder U, Reiners C, Hänscheid H (2014) Long-term survival in differentiated thyroid cancer is worse after low-activity initial post-surgical 131I therapy in both high- and low-risk patients. J Clin Endocrinol Metab 99(12):4487–4496. doi:10.1210/jc.2014-1631
91. Verburg FA, Stokkel MPM, Düren C, Verkooijen RBT, Mäder U, van Isselt JW, Marlowe RJ, Smit JW, Reiners C, Luster M (2010) No survival difference after successful (131)I ablation between patients with initially low-risk and high-risk differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 37(2):276–283. doi:10.1007/s00259-009-1315-6
92. Wada N, Nakayama H, Suganuma N, Masudo Y, Rino Y, Masuda M, Imada T (2007) Prognostic value of the sixth edition AJCC/UICC TNM classification for differentiated thyroid carcinoma with extrathyroid extension. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 92(1):215–218. doi:10.1210/jc.2006-1443

93. Ward EM, Jemal A, Chen A (2010) Increasing incidence of thyroid cancer. is diagnostic scrutiny the sole explanation? *Future Oncol* 6(2):185–188. doi:10.2217/fon.09.161
94. Wartofsky L (2010) Increasing world incidence of thyroid cancer. increased detection or higher radiation exposure? *Hormones (Athens)* 9(2):103–108
95. Zagar I, Schwarzbartl-Pevec AA, Vidergar-Kralj B, Horvat R, Besic N (2012) Recombinant human thyrotropin-aided radioiodine therapy in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma. *Journal of thyroid research* 2012:670180. doi:10.1155/2012/670180

2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Schilddrüsentumoren nach WHO von 2004.....	6
Tabelle 2: TNM-Klassifikation, 6.Auflage, 2002.....	9
Tabelle 3: UICC-Stadieneinteilung nach TNM 6.....	10
Tabelle 4: Anwendungsgebiete für die GK-Szintigrafie.....	19
Tabelle 5: Archivakten und SAP Datensätze.....	21
Tabelle 6: Datenerhebung aus den Patientenakten.....	23
Tabelle 7: Altersverteilung in Abhängigkeit vom histologischen Karzinom-Subtyp.....	27
Tabelle 8: Geschlecht und Karzinomtyp.....	28
Tabelle 9: DTC-Subtyp und Zahl der solitären und multiplen Knoten.....	28
Tabelle 10: Tumorlokalisation.....	28
Tabelle 11: Schilddrüsenuptake im Radioiodtest.....	30
Tabelle 12: Radioiodtherapien im Zeitraum von 1999 bis 2009.....	31
Tabelle 13: Schilddrüsenuptake und gewählte Therapieaktivität.....	31
Tabelle 14: Risikoprofil und Therapieaktivität.....	31
Tabelle 15: Erfolgsrate der RIT in Abhängigkeit von I-131-Aktivität und Risikoprofil.....	33
Tabelle 16: Initialer Radioioduptake bei RIT und Befunde der GKS.....	34
Tabelle 17: RIT-Aktivität und Befunde der posttherapeutischen Ganzkörperdiagnostik.....	34
Tabelle 18: Risikoprofil der Patienten mit auffälligem Befund.....	35
Tabelle 19: Ablative I-131-Aktivität bei Patienten mit auffälligem Nachsorgebefund.....	35
Tabelle 20: hTg-Spiegel bei RIT und bei GK-Szintigrafie.....	35
Tabelle 21: Ergebnis der posttherapeutischen RIT und hTg.....	37
Tabelle 22: hTg in der Nachsorge bei Patienten mit SD-Rest.....	38
Tabelle 23: hTg in der letzten Tumornachsorge nach Zweittherapie.....	38
Tabelle 24: hTg bei Patienten mit positiver GKS und Verzicht auf Zweittherapie.....	39
Tabelle 25: hTg bei Patienten mit positiver GKS und Zweittherapie.....	40
Tabelle 26: Initiale Therapieaktivität der Patienten mit Zweittherapie.....	41
Tabelle 27: Langzeitanalyse nach Risikoprofil.....	44
Tabelle 28: Langzeitanalyse nach Altersgruppen und Risikoprofil.....	47

3. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Formel zur Berechnung des RIUmax.....	15
Abbildung 2: Marinelli-Formel zur Bestimmung der therapeutischen Aktivität.....	15
Abbildung 3: Berechnung der effektiven Halbwertszeit.....	15
Abbildung 4: Altersverteilung der Schilddrüsenkarzinome.....	26
Abbildung 5: Tumorstadien nach TNM, Version 6, 2002.....	29
Abbildung 6: Befunde der posttherapeutischen Ganzkörperdiagnostik.....	34
Abbildung 7: Initiale Therapieaktivität der Patienten mit Zweittherapie.....	41
Abbildung 8: Kumulatives rezidivfreies Langzeitüberleben bei Low risk Patienten.....	44
Abbildung 9: Kumulatives rezidivfreies Langzeitüberleben bei High risk Patienten.....	45
Abbildung 10: Rezidivfreies Langzeitüberleben bei Low risk Patienten ≥ 45 a.....	48
Abbildung 11: Rezidivfreies Langzeitüberleben bei High risk Patienten ≥ 45 a.....	48

Dekan: Prof. Dr. Peter Henningsen

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Prof. Dr. med. K. Scheidhauer

Dr. med. B. Kläsner

Dr. med. K. Herrmann

Die statistische Beratung erfolgte durch Herrn Dipl.-Stat. Bernhard Haller, Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie am Klinikum Rechts der Isar.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und ist auch noch nicht veröffentlicht.

Planegg, den 29.07.2020

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten basieren auf Daten von Patienten, die in der Nuklearmedizinischen Klinik im Klinikum Rechts der Isar behandelt wurden.

Die Krankengeschichten wurden von mir selbst ausgewertet.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. K. Scheidhauer danke ich für die wissenschaftliche Betreuung, die kritische Diskussion und die geduldige Unterstützung.

Herrn Dr. med. K. Herrmann und Herrn Dr. med. B. Kläsner danke ich für die Überlassung des Themas.

Herrn Dipl.-Stat. Bernhard Haller, Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie am Klinikum Rechts der Isar, danke ich für die statistische Beratung.

Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name	Alexander Hammouda
Geburtsdatum	29.08.1986
Geburtsort	München
Familienstand	ledig
E-Mail	ahammouda@web.de
Telefon	0157-31344752

Berufserfahrung

seit 16.11.2017	Weiterbildungsassistent Allgemeinmedizin in der Praxis Dr. Frühwein und Partner
01.12.2016 – 31.05.2017	Weiterbildungsassistent Allgemeinmedizin im Isar Ortho Center Dr. med. Isabel Winter
01.11.2015 – 31.10.2016	Weiterbildungsassistent Allgemeinmedizin in der Orthopädie am Stiglmaierplatz, Dres Haury und Styra
01.01.2015 – 31.07.2015	Assistenzarzt für Innere Medizin in der 2. Medizinischen Abteilung am Krankenhaus Neuwittelsbach München, Schwerpunkt Pulmologie
01.12.2013 – 31.12.2014	Assistenzarzt für Innere Medizin am Kreisklinikum Mühldorf am Inn

Medizinische Praktika

Praktisches Jahr

07.2012 – 11.2012	Prof. Dr. med. Thomas von Arnim, Kardiologie, Rotkreuzklinikum München
04.2012 – 07.2012	Dr. med. Claudia Levin, Praxis für Allgemeinmedizin, München
12.2011 – 03.2012	Prof. Agdo. Dr. Rubens Neirotti, Dpto. Clínico de Cirugía, Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay

Famulaturen

03.2011	Prof. Dr. U. Engelmann, Klinik und Poliklinik für Urologie, Uniklinik Köln
08.2010	PD Dr. med. W. Galetke, Infektiologie, Krankenhaus der Augustinerinnen, Köln
03 – 04.2010	Dr. P. Kohl, Praxis für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, München
08 – 09.2009	Dr. V. Wheeler, Division of Medicine and Surgery, Tobago Regional Hospital, Scarborough, Trinidad und Tobago

Hochschulausbildung

29.05.2013	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note „gut“
10.2008 – 04.2013	Studium der Humanmedizin an der Technischen Universität München (Klinik)
09.09.2008	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note „befriedigend“
10.2006 – 09.2008	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München (Vorklinik)

Schulbildung

1997 – 2006	Gymnasium Oberhaching bei München; Abschluss: Abitur, Note: 1,8
-------------	---